

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Danijela Jurišić

REGULATORNI ASPEKTI LIJEKOVA KOJI SE PRIMJENJUJU UDISANJEM U
PLUĆA

Specijalistički rad

Zagreb, 2019.

Poslijediplomski specijalistički studij: Razvoj lijekova

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivan Pepić

Specijalistički rad obranjen je dana 08.02.2019. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Mario Jug, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko- biokemijski fakultet
2. izv. prof. dr. sc. Ivan Pepić, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko- biokemijski fakultet
3. dr. sc. Nikica Mirošević Skvrce, HALMED

Rad ima 82 lista.

PREDGOVOR

Ovaj specijalistički rad prijavljen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen na Zavodu za farmaceutsku tehnologiju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Ivana Pepića.

Zahvaljujem mentoru Ivanu Pepiću na stručnoj podršci pri izradi ovog specijalističkog rada.
Zahvaljujem poslodavcu Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) koji me uputio na stručno usavršavanje. Veliko hvala kolegicama iz Odsjeka za validaciju zahtjeva na savjetima i pomoći tijekom studiranja i pisanja rada.
Zahvaljujem svojoj obitelji na podršci tijekom studiranja.

SAŽETAK

Cilj istraživanja

Cilj je ovog specijalističkog rada analizirati regulatorne smjernice Europske agencije za lijekove vezane za razvoj lijeka koji se primjenjuje udisanjem u pluća, proizvodnju, provjeru kakvoće i ispitivanja stabilnosti u postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet na području Europske unije.

Materijali i metode

Literatura će biti pretraživana prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Pretraživati će se od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu će se odabirati članci relevantni za problematiku ovoga specijalističkog rada.

Ciljana pretraga provedena je putem baza ScienceDirect, PubMed, Agencije za lijekove i medicinske proizvode. Regulatorne smjernice detaljno su istražene pretraživanjem baze Europske agencije za lijekove.

Rezultati

Farmaceutski oblici za primjenu lijeka udisanjem u pluća koji se koriste za liječenje astme i kronične opstruktivne bolesti pluća dostupni su više od 50 godina na tržištu. Veliki je interes farmaceutske industrije razvijati lijekove koji se primjenjuju udisanjem u pluća zbog velikog broja bolesnika koji boluju od astme i kronične opstruktivne plućne bolesti. Lijekovi koji se primjenjuju udisanjem u pluća dostavljaju se točno na mjesto djelovanja i mogu djelovati već unutar 5 minuta. Prednost ovih lijekova je način primjene, izravno u donje dišne putove gdje djelatna tvar ima učinak u relativno niskim dozama, dok je u isto vrijeme sustavna primjena lijeka minimalna čime su smanjene moguće nuspojave lijeka. Primjenom lijekova udisanjem

u pluća izbjegava se metabolizam prvog prolaza kroz jetru, osigurava se djelovanje lijeka na mjestu upale, te se izbjegavaju sistemske nuspojave. Lijekovi koji se primjenjuju udisanjem u pluća dijele se u tri kategorije: stlačeni inhalati, prašci inhalata i pripravci za atomizator. Svi ovi lijekovi su kombinacija same formulacije lijeka i uređaja za inhaliranje. Formulacija lijeka je dizajnirana da pruži namijenjenu učinkovitost pacijentu, da postigne svoj cilj i da bude kompatibilna s inhalatorom. Inhalator mora pružiti dosljednu dozu sadržaja uz odgovarajuću aerodinamičku distribuciju čestica kako bi se osigurala dostava lijeka u pluća. Dobro dizajniran inhalator mora uzeti u obzir upotrebljivost za pacijenta u smislu da inhalator ne bude robustan, da bude jednostavan za korištenje, prenosiv i prikladan za sve uzraste. Svaki tip inhalatora ima posebnu formulaciju lijeka i kliničke prednosti.

Zaključak

Zahtjev za davanje odobrenja za lijekove koji se primjenjuju udisanjem u pluća u Europskoj uniji može biti podnesen prema Article 8(3) Direktive 2001/83/EC (cjelovita dokumentacija) ili prema Article 10(3) Direktive 2001/83/EC (hibridna aplikacija). Najveći izazov u razvoju generičkih/hibridnih lijekova koji se primjenjuju udisanjem u pluća je dokazivanje terapijske ekvivalencije. Terapijsku ekvivalentnost je potrebno dokazati kroz odgovarajuća klinička ispitivanja ako ekvivalentnost nije dokazana u skladu s *in vitro* zahtjevima te ako nije dokazana sistemska sigurnost i odlaganje čestica u pluća kroz farmakokinetičke studije. Klinička ispitivanja provode se kako bi se ispitala djelotvornost i sigurnost lijeka te se trebaju temeljiti na rezultatima o sigurnosti dobivenih u prijašnjim kliničkim ispitivanjima, kao i na podacima dobivenim u nekliničkim ispitivanjima. Izostavljanje kliničkih ispitivanja je opravdano u slučaju kada hibridni lijek koji se primjenjuje udisanjem u pluća u usporedbi s referentnim lijekom zadovolji sva propisana *in vitro* ispitivanja.

SUMMARY

Objectives

The aim of this paper is to describe biopharmaceutical peculiarities of inhaled medicinal products and contribute to the understanding of guidelines for preparation of documentation for marketing authorization laid down by the European Medicines Agency (EMA), which are related to drug development, production, quality control and stability testing.

Materials and Methods

Literature search was done by topic and subject of research, authors and journals, from general to specialized articles and guidelines relevant to the issues of this paper. The targeted search was carried out via the on-line databases such as ScienceDirect, PubMed, medicinal products database of the Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia. The regulatory guidelines have been detailed searched through the European Medicines Agency database.

Results

Inhalation drug products have been widely accepted for localized treatment for pulmonary diseases such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease and they are available for over 50 years in the market. It is a major interest of the pharmaceutical industry to develop inhalation drug products due to the large number of patients suffering from asthma and chronic obstructive pulmonary disease. For local activities, the orally inhaled drugs are delivered directly to the site of action in the lung, providing fast onset action within 5 minutes. The advantage of these drugs products is the route of administration, directly in the lower respiratory tract where the active substance has effect at relatively low doses, while at the

same time the systemic absorption of the drug is minimal, thereby reducing the possible side effects of the drug. By using the inhalation drug product, the first pass metabolism through the liver is avoided, the drug action is provided directly to the site of action, and systemic side effects are avoided. Inhalation drug products are commonly classified into three categories: pressurized metered dose inhaler (pMDI), dry powder inhaler (DPI) and nebulizer. All these inhalation drug products are a combination of formulation and device. The formulation is designed to provide intended efficacy for patients, and to achieve this goal, it needs to be compatible and works together with a device. An inhalation product should be able to provide consistent dose content, along with suitable aerodynamic particle size distribution, to ensure that the drugs can be efficiently delivered to the target sites in the lung. A well designed inhaler must also consider its usability for patients use in terms of features such as robustness, ease of use, portability, and suitability for all ages in order to achieve good patient compliance with the technique instructions. Each type of inhaler has its specific formulation, device and clinical advantages.

Conclusion

Application for granting marketing authorization for inhaled medicinal products in EU can be submitted according to Article 8(3) of Directive 2001/83/EC (full dossier) or according to Article 10(3) of Directive 2001/83/EC (hybrid application). The greatest challenge in the development of generic / hybrid inhaled medicinal products is the demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products. Therapeutic equivalence should be demonstrated by means of appropriate clinical studies when equivalence is not shown according *in vitro* requirements and if it is not shown convincingly by investigation of systemic safety and pulmonary deposition. Clinical studies are conducted to examine the efficacy and safety of the inhaled medicinal product and should be based on the safety results obtained in previous clinical studies as well as data obtained in non-clinical studies. Exclusion of clinical

studies is justified in cases where the hybrid inhaled medicinal product compared to the reference product satisfies all *in vitro* requirements.

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....	1
1.1. Biofarmaceutske značajke dišnog sustava	4
1.1.1. Dišni sustav.....	4
1.1.2. Izmjena plinova između alveola i kapilara.....	6
1.1.3. Dostava lijeka u pluća	7
1.1.4. Odlaganje čestica u pluća	8
1.2. Astma.....	9
1.2.1. Etiologija	10
1.1.2. Patogeneza i patofiziologija.....	12
1.2.2. Liječenje i kontrola astme	13
1.3. Kronična opstruktivna plućna bolest – KOPB	14
1.3.1. Patofiziologija i klinička slika KOPB-a	15
1.3.1. Liječenje.....	16
1.4. Diferencijalna dijagnoza KOPB-a i astme	19
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	20
3. MATERIJALI I METODE – Sustavni pregled saznanja o temi.....	22
3.1. Farmaceutski oblici lijekova koji se primjenjuju udisanjem u pluća	24
3.1.1. Stlačeni inhalat, otopine ili suspenzije.....	25
3.1.2. Prašak inhalata.....	28
3.1.3. Pripravci za atomizator	30
3.1. Odobreni lijekovi u Hrvatskoj koji se primjenjuju udisanjem u pluća.....	32

3.3. Referentni i generički lijekovi koji se primjenjuju udisanjem u pluća	37
3.4. Zahtjev za proizvodnju lijekova koji se primjenjuju udisanjem u pluća	41
3.4.1. Zahtjev kakvoće za djelatnu tvar.....	41
3.4.2. Razvoj gotovog lijeka.....	41
3.5. Ključni koraci u osiguranju kakvoće lijekova koji se primjenjuju udisanjem u pluća	44
3.5.1. Primarni spremnik sa sustavom za oslobađanje lijeka	48
3.5.2. Stabilnost farmaceutskih oblika za primjenu lijeka u dišne putove	48
3.6. Neklinička ispitivanja lijekova koji se primjenjuju udisanjem u pluća	49
3.6. Klinička ispitivanja lijekova koji se primjenjuju udisanjem u pluća.....	51
4. RASPRAVA.....	55
5. ZAKLUČAK	59
6. LITERATURA.....	61
7. ŽIVOTOPIS	70

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Kronične bolesti pluća, kao što su astma i kronična opstruktivna bolest pluća, jedan su od vodećih uzročnika smrtnosti u svijetu. Procjenjuje se da širom svijeta od astme boluje oko 300 milijuna ljudi, a od kronične opstruktivne bolesti pluća oko 210 milijuna ljudi. Predviđanja pokazuju sve veći rast oboljelih (1).

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) je kronična i progresivna upalna bolest pluća. Karakterizirana je upalom dišnih putova i parenhima pluća te trajnom opstrukcijom (smanjenjem) protoka zraka u dišnim putevima koja je najčešće udružena s pojačanim upalnim odgovorom na štetne plinove iz okoliša. Kronična opstruktivna plućna bolest najčešće pogađa osobe starije životne dobi, ali u posljednje vrijeme i sve veći broj mlađih osoba. Više od 10% svjetske populacije starije od 40 godina boluje od ove bolesti. KOPB je vrlo ozbiljna bolest praćena čestim egzacerbacijama (pogoršanjem). Iako neizlječiv, KOPB zahtjeva adekvatno liječenje, zbog prevencije i kontrole simptoma bolesti, te smanjenja učestalosti i ozbiljnosti egzacerbacija (2).

Astma koja je druga najčešća respiratorna bolest, pogađa više od 300 milijuna ljudi u svijetu, te utječe na kvalitetu života bolesnika i zdravstveni sustav. Karakteriziraju je neprimjereno jak imunološki odgovor i kronična upala traheobronhalnog stabla. Bolest se javlja u epizodama, tj. akutna pogoršanja bolesti izmjenjuju se periodima u kojima nema simptoma astme. Do napadaja dolazi pri pogoršanju upale, obično jer je u neposrednoj okolini prisutan neki iritirajući čimbenik ili provokativni faktor astme. Cilj optimalnog liječenja astme je postizanje potpune kontrole i kvalitete života s najmanjom dozom lijekova. Liječenje astme uključuje protuupalne lijekove (inhalacijske kortikosteroide koji su najpotentniji protuupalni lijekovi i osnova su u liječenju trajne astme te antagoniste leukotrijena), bronhodilatatore (djeluju samo na simptome astme, koji dovode do širenja dišnih putova i na taj način olakšavaju protok zraka kroz njih i uglavnom su dodatna mjera liječenja) i kombinirane protuupalne i bronhodilatacijske lijekove kojima se postiže bolja kontrola bolesti uz niže doze inhalacijskih kortikosteroida. Udisanje lijeka u pluća najdjelotvorniji je način primjene je se lijek dovodi

izravno na mjesto djelovanja. Takvim načinom primjene moguće je primijeniti puno manju dozu lijeka za postizanje istog terapijskog učinka u odnosu na peroralnu primjenu (3).

Farmaceutski oblici za primjenu lijeka udisanjem u pluća koji se koriste za liječenje astme i kronične opstruktivne bolesti pluća dostupni su na tržištu od 1950. g. Prednost ovih lijekova je način primjene, izravno u donje dišne putove gdje djelatna tvar ima učinak u relativno niskim dozama, dok je u isto vrijeme sustavna primjena lijeka minimalna čime su smanjene moguće nuspojave lijeka. U usporedbi s lijekovima za pareneteralnu ili za oralnu primjenu, primjenom lijekova udisanjem u pluća izbjegava se metabolizam prvog prolaza kroz jetru, osigurava se djelovanje lijeka na mjestu upale, te se izbjegavaju sistemske nuspojave (4).

Farmaceutski oblici lijekova koji se primjenjuju udisanjem u pluća obuhvaćaju stlačene inhalate (djelatna tvar otopljena ili suspendirana u tekućem propelentu sa ili bez pomoćnih tvari, stlačena u spremnik s odmjerenim ventilom) i nestlačene inhalate (prašak inhalata je suha praškasta smjesa djelatne i pomoćne tvari koja je nosač napunjena u jednodozni ili višedozni spremnik, a primjenjuju se preko inhalera koji dozira prašak preko ugrađenog dozatora). Farmaceutski oblici za primjenu lijeka udisanjem u pluća mogu biti pakirani u višedozne spremnike (alumijski spremnik) ili pojedinačno dozirani (kapsula, blister). Medicinski proizvodi koji se koriste za primjenu lijeka udisanjem u pluća uključuju atomizatore za primjenu otopina, suspenzija ili emulzija u obliku aerosola (atomizator s mlaznicom, ultrazvučni atomizator i vibrirajući atomizator s mrežicom) i inhalere za primjenu stlačenih i nestlačenih inhalata gdje se doza lijeka oslobađa potiskom plastičnog aktivatora ili se doza lijeka oslobađa snagom udaha bolesnika (autohaleri) (4).

Postoji više od 230 različitih kombinacija lijekova koji se primjenjuju udisanjem u pluća s ciljem liječenja plućnih bolesti, pogotovo astme i KOPBa. Izbor terapije je diktiran težinom bolesti, terapijskim odgovorom, drugim bolestima pacijenta, kao i nuspojavama lijekova (5).

EMA je regulatorna agencija čija je glavna odgovornost ocijeniti i nadgledati lijekove za primjenu na području EU za zaštitu i promicanje javnog (i životinjskog) zdravlja. EMA konstantno prati sigurnost lijekova i djeluje u slučajevima sigurnosnih pitanja i promjena u omjeru koristi i rizika lijeka. EMA također podupire farmaceutske inovacije i istraživanja te daje znanstvene savjete i pomoć u protokolima razvoja lijekova. Tijekom postupka davanja odobrenja za stavljanje lijeka koji se primjenjuju udisanjem u pluća u promet, zahtjevi se ocjenjuju unutar konvencionalnog regulatornog okvira koristeći utvrđena načela analize koristi/rizika (6).

1.1. Biofarmaceutske značajke dišnog sustava

1.1.1. Dišni sustav

Dišni sustav započinje nosom i ustima i nastavlja se preko dišnih putova do pluća, u kojima se kisik iz zraka izmjenjuje s ugljičnim dioksidom iz tjelesnih tkiva. Gornji dišni sustav čine nos, ždrijelo i grkljan s funkcijom zagrijavanja, vlaženja, čišćenja i dezinfekcije zraka te donji dišni sustav kojeg čine dušnik, dušnice i dva plućna krila s milijunima alveola u kojima se događa izmjena plinova. Pluća, najveći dio dišnog sustava, nalikuju velikim ružičastim spužvama koje gotovo ispunjavaju prsište. Lijevo plućno krilo je malo manje od desnog, jer na lijevoj strani prsnog koša dijeli prostor sa srcem. Svako je plućno krilo podijeljeno u odsječke (lobuse): tri u desnom a dva u lijevom plućnom krilu (7,8).

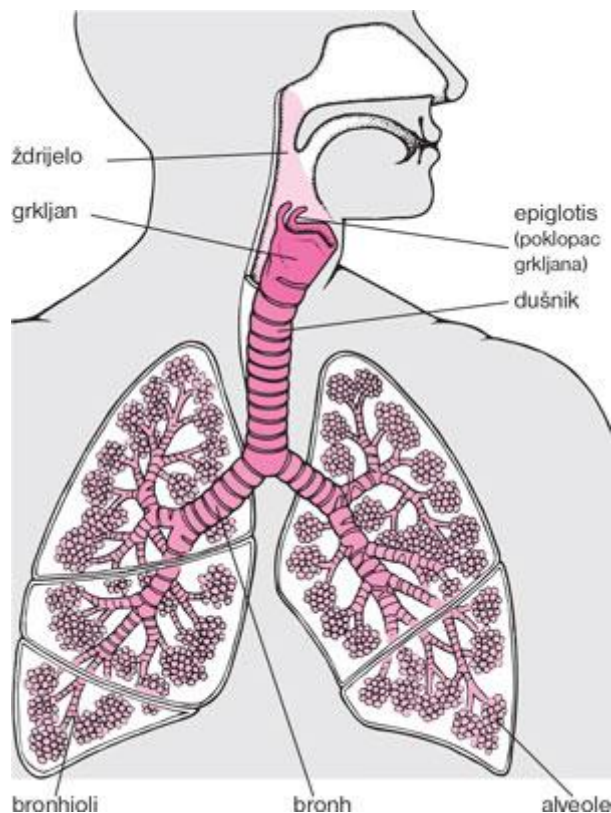
Zrak ulazi u dišni sustav preko nosa i usta i prolazi kroz ždrijelo i grkljan. Ulaz u grkljan pokriven je malim režnjem mišićnog tkiva (epiglotis) koji se pri gutanju zatvara i tako sprječava ulazak hrane u dišne putove (8).

Najveći dišni put je dušnik (traheja) koja se grana u dva manja dišna puta (bronhi) za opskrbu oba plućna krila. Bronhi se nadalje dijele mnogo puta prije nego prijeđu u najmanje

dišne putove (bronhioli). To su najuži dišni putovi, u presjeku oko pola milimetra. Dišni putovi nalikuju obrnuto postavljenom stablu zbog čega se taj dio dišnog sustava i zove bronhalno stablo (7).

Na kraju svakog bronhiola nalazi se nekoliko alveola koji nalikuju grozdovima. Svako plućno krilo sadrži milijune alveola, a svaka je alveola okružena gustom mrežom kapilara. Izvanredno tanki zidovi alveola dopuštaju pokretanje kisika iz alveola u krv kapilara, a otpadne tvari tj. ugljikova dioksida iz krvi kapilara u alveole (7).

Poplučnica je skliska membrana koja pomaže da se pluća pri svakom udahu glatko pokreću. Pokriva pluća i oblaže unutarnji dio stijenke prsnog koša. Normalno su ta dva podmazana sloja poplučnice gotovo bez međusobnog prostora i skližu glatko jedan preko drugoga kako se pluća šire i stežu (7).



Slika 1. Dišni sustav (prilagođeno prema literaturnom navodu 7).

1.1.2. Izmjena plinova između alveola i kapilara

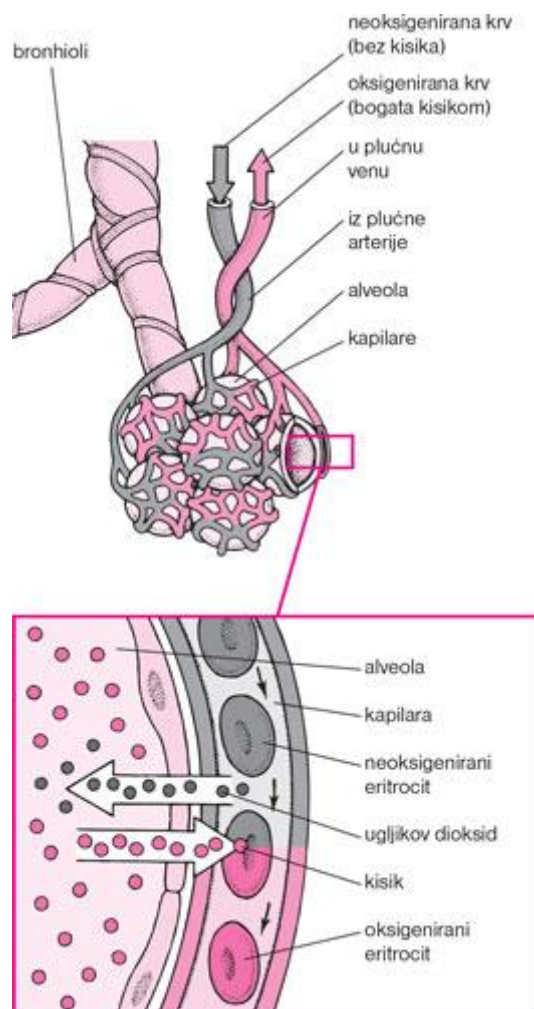
Uloga dišnog sustava je izmjena dvaju plinova: kisika i ugljikova dioksida. Izmjena se odvija između milijuna plućnih mjehurića i kapilara koje ih okružuju. Udahnuti kisik kreće se od alveola u krv kapilara, a ugljikov dioksid iz krvi kapilara u alveole (7).

Funkcije dišnog sustava su u prvom redu dostava kisika u pluća, prijenos kisika u krv i izbacivanje otpadne tvari, ugljikova dioksida. Udahnuti kisik ulazi u pluća i dosiže alveole. Stijenke alveola i kapilara koje ih okružuju debljine su samo jedne stanice i u vrlo su uskom međusobnom doticaju. Kisik lako prolazi preko tankih stjenka alveola i u krv kapilara, a ugljikov dioksid iz krvi u alveole i izdiše se kroz nos ili usta. Krv s kisikom putuje iz pluća kroz plućne vene u lijevi dio srca koji tjera krv u ostali dio tijela. Krv bez kisika, a obogaćena ugljikovim dioksidom, vraća se u desnu stranu srca kroz dvije velike vene (gornja i donja šuplja vena) i prolazi kroz plućnu arteriju u pluća gdje uzima kisik, a otpušta ugljikov dioksid (7).

Disanje je obično automatsko, podsvjesno kontrolirano centrom za disanje na bazi mozga. Mozak i mali osjetni organi u aorti i karotidnim arterijama osjete kada su razine kisika preniske ili razine ugljikova dioksida previsoke pa mozak poveća brzinu i dubinu disanja. Obrnuto, kada razine ugljikova dioksida postanu preniske, disanje je usporeno. Pri mirnom disanju, odrasla osoba udahne i izdahne oko 15 puta u minuti. Budući da pluća nemaju vlastitih mišića, dišni rad obavlja u prvom redu ošit i u manjoj mjeri međurebrani mišići. Za vrijeme jakog ili otežanog disanja sudjeluju i drugi mišići vrata, zida prsišta i trbuha (7).

Kako se ošit steže, pomiče se prema dolje, povećavajući šupljinu prsnog koša. To smanjuje tlak u prsištu. Zrak nadire u pluća da se izjednači tlak. Tada se ošit opusti i pomiče prema gore, šupljina prsnog koša se stisne i poveća tlak zraka. Time se zbog elastičnosti pluća zrak

iz njih izbacuje. U tom procesu sudjeluju međurebrani mišići, naročito ako je disanje duboko ili brzo (7).



Slika 2. Izmjena zraka u plućima (prilagođeno prema literaturnom navodu 7).

1.1.3. Dostava lijeka u pluća

Lijek je moguće dostaviti na mjesto primjene, u pluća, samo ako se nalazi u obliku aerosola. To je dvofazni sustav čvrstih čestica ili kapljica otopine odnosno suspenzije dispergirane u odgovarajućem propelentu.

Dostavljanje lijeka u pluća ovisi o:

1. fizičko-kemijskim svojstvima djelatne tvari i formulaciji lijeka (oblik, veličina čestica i gustoća)

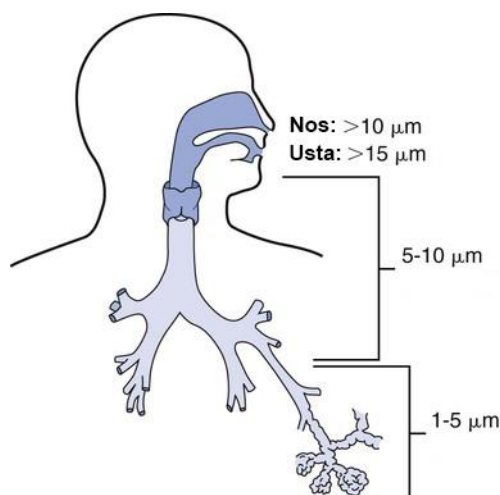
2. uređaju za dostavu lijeka koji omogućava oslobađanje propisane doze lijeka
3. načinu primjene od strane bolesnika što ovisi o tehnici disanja i kliničkom statusu bolesnika (9).

Prednost lokalnog puta primjene je viša koncentracija lijeka u plućima, izbjegnuta je sistemska apsorpcija lijeka i visoka učinkovitost liječenja uz smanjenu učestalost sistemskih nuspojava lijeka. U usporedbi s lijekovima za pareneteralnu ili za oralnu primjenu, primjenom lijekova udisanjem u pluća izbjegava se metabolizam prvog prolaza kroz jetru, osigurava se djelovanje lijeka na mjestu upale, te se izbjegavaju sistemske nuspojave (10).

Farmaceutski oblici lijekova koji se primjenjuju udisanjem u pluća obuhvaćaju stlačene inhalate (otopine ili suspenzije) i nestlačene inhalate (prašak inhalata). Farmaceutski oblici za primjenu lijeka udisanjem u pluća mogu biti pakirani u višedozne spremnike (alumijski spremnik) ili pojedinačno dozirani (kapsula, blister). Medicinski proizvodi koji se koriste za primjenu lijeka udisanjem u pluća uključuju atomizatore za primjenu otopina, suspenzija ili emulzija u obliku aerosola (atomizator s mlaznicom, ultrazvučni atomizator i vibrirajući atomizator s mrežicom) i inhalere za primjenu stlačenih i nestlačenih inhalata gdje se doza lijeka oslobađa potiskom plastičnog aktivatora ili se doza lijeka oslobađa snagom udaha bolesnika (autohaleri) (5).

1.1.4. Odlaganje čestica u pluća

Odlaganje čestica u pluća ovisi o promjeru čestica. Čestice promjera većeg od 10 μm se odlažu u gornjem dijelu dišnog sustava i uklanjaju se djelovanjem mukocilijarnog sustava čišćenja. Čestice promjera 5-10 μm se odlažu u dušnik, a promjera manjeg od 5 μm se odlažu u alveole pasivnim odlaganjem, sedimentacijom ili difuzijom. Čestice manje od 1 μm se ne zadržavaju u plućima (11).



Slika 3. Odlaganje čestica u dišni sustav ovisno o promjeru čestica (prilagođeno prema literaturnom navodu 11).

1.2. Astma

Astma je kronična upalna bolest dišnih putova. Upalnu reakciju karakterizira kompleksna interakcija upalnih medijatora, živčanog sustava i efektornih stanica, osobito mastocita, eozinofila i limfocita T. Klinička obilježja astme su ponavljajući napadi kašlja, piskanja, zaduhe i napetost u prsnom košu. Astmu funkcionalno karakterizira rasprostranjena bronhopneumonija, koja je spontano ili uz pomoć lijekova reverzibilna, te pojačano reagiranje dišnih putova na različite podražaje (12,13).

Potrebno je istaknuti da je upala ključni element u definiciji astme, a u kliničke i funkcijske značajke bolesti su njezina izravna posljedica. Upalna reakcija u astmi je najčešće trajna, iako ima različit i promjenjiv stupanj intenziteta. Simptomi bolesti su tijekom niske razine aktivnosti upale obično odsutni. Kliničke manifestacije bolesti, napadi ili egzacerbacije astme odraz su pojačana intenziteta upale. Kronična i neliječena upala s vremenom uzrokuje strukturne promjene dišnih putova, a poremećaj plućne funkcije i klinički simptomi postaju trajni. Stoga su dijagnostički i terapijski postupci usmjereni prema pravodobnoj dijagnozi i učinkovitoj kontroli upale u dišnim putovima (13).

1.2.1. Etiologija

Astma se javlja u svim rasama, a općenito je pojava porasta broja bolesnika s astmom u razvijenim zemljama. Astma je najčešća u djece, osobito u dobi do 5 godina koja često u toj dobi imaju respiratorne infekcije. Među djecom astmu imaju više dječaci nego djevojčice, dok nakon puberteta astma je češća u žena (13).

S obzirom da veliki broj vrlo raznoolikih činilaca može izazvati napad astme, izvjesno je da etiologiju astme nije moguće jednoznačno odrediti te da je astma etiopatogenetski vrlo heterogena bolest. Astma kao heterogena bolest, s različitim procesima nastanka, pokazuje različite fenotipove. Najčešći su:

- Alergijska astma: najlakše prepoznatljiv fenotip astme, najčešće se pojavljuje u djetinjstvu i povezan je s obiteljskom anamnezom alergijskih bolesti kao što su ekcem, alergijski rinitis, te alergije na hranu i lijekove. Kod takvih bolesnika prisutna je eozinofilna upala dišnih putova, koja uspješno odgovara na terapiju inhalacijskim kortikosteroidima.
- Ne-alergijska astma: javlja se kod odraslih te nije povezana s alergijama. Stanični profil sputuma može biti neutrofilni, eozinofilni ili sadržavati nekoliko upalnih stanica (paucigranulociti). Bolesnici s takvim tipom astme slabije reagiraju na liječenje inhalacijskim kortikosteroidima.
- Astma kasne pojavnosti: u odraslih, najčešće žena, astma se prvi put manifestira u odrasloj dobi. Bolesnici većinom nemaju alergije, te često zahtijevaju liječenje višim dozama inhalacijskih kortikosteroida ili su rezistentni na terapiju kortikosteroidima.
- Astma s fiksnim ograničenjem protoka zraka: bolesnici s dugotrajnom astmom razvijaju ograničeni protok zraka zbog pregradnje respiratornog staničnog zida.
- Astma u pretilih: u pretilih su bolesnika izraženi simptomi astme s malo eozinofilne upale dišnih putova (12).

Astma se također može klasificirati na alergijsku astmu (ekstrizična, egzogena) i nealergijsku (endogenu, intrizičnu). Veća učestalost alergijske astme u nekim obiteljima upućuje na genetsku sklonost odnosno povećan rizik od razvoja te bolesti. Valja istaknuti da je za nastanak klinički manifestne astme nužna interakcija genetske sklonosti i okolišnih čimbenika. Karakterizira je povišena razina IgE-protutijela usmjerenih protiv različitih okolišnih alergena. Astmatični napadaj nastupa unutar petnaestak minuta nakon udisanja alergena (tip I. imunološke reakcije). Najvažniji inhalacijski alergeni u cjelogodišnjoj astmi su alergeni grinja kućne prašine, perja, životinjske dlake i plijesni, dok u sezonskoj astmi prevladava pelud stabala, trava i korova (13).

Nealergijska astma se javlja obično u kasnijoj životnoj dobi, u bolesnika bez atopijske sklonosti, s normalnom serumskom razinom IgE-a i s negativnim alergijskim testom. Prvi napad astme te kasnije egzacerbacije često se povezuju s virusnom infekcijom gornjih dišnih putova. Treba istaknuti kako je virusna infekcija često pokretač astme i u alergijskoj astmi. Virusi mogu izravno potaknuti stvaranje IgE-a i brojne njime posredovane mehanizme(13).

Tablica 1. Stupnjevi težine astme prije liječenja na temelju jednostavnih amnestičkih podataka i mjerenja vršnog protoka (prilagođeno prema literaturnom navodu 13).

	SIMPTOMI	NOĆNI SIMPTOMI	PEF
4. stupanj teška trajna	Trajni Ograničena tjelesna aktivnost	Česti	≤60% očekivanog Varijabilnost >30%
3. stupanj umjerena trajna	Svakodnevni Svakodnevno udisanje β_2 -agonista Pogoršanja ometaju aktivnosti i spavanje	>1x tjedno	60-80% očekivanog Varijabilnost >30%
2. stupanj blaga trajna	≥1x tjedno, ali <1x dnevno	>2x mjesečno	≥80% očekivanog Varijabilnost 20-30%
1. stupanj Povremena	<1x tjedno Bez simptoma Normalan PEF između napada	≤2x mjesečno	≥80% očekivanog Varijabilnost <20%

1.1.2. Patogeneza i patofiziologija

Temeljna patogenetska karakteristika astme je upala dišnih putova te hiperreaktivnost traheobronhalnog stabla kao njezina izravna posljedica. U upalnom procesu sudjeluju brojne stanice, a najznačajniju ulogu imaju mastociti, eozinofili, limfociti T, monociti i makrofagi, ali i epitelne stanice dišnih putova. Sve ove stanice nakon inhaliranog podražaja luče medijatore koji su odgovorni za upalu, bronhokonstrikciju, vazodilataciju, hiperplaziju glatkih mišića i fibrozu dišnih puteva. Bez obzira na vrstu pokretača (alergeni, napor, infekcija, okolišni, farmakološki i emocionalni činioci), asmatski napad karakteriziraju uniformne promjene. Tijekom asmatskog napada dolazi do porasta otpora uslijed suženja lumena dišnih putova zbog bronhospazma, edema i retencije povećane količine sekreta. Porast otpora uzrokuje otežano pražnjenje pluća, smanjenje ekspiratornih protoka i forsiranog ekspiratornog volumena (FEV) te snižen vitalni kapacitet. Astmu karakterizira tipičan spirometrijski nalaz opstruktivnih smetnji ventilacije, a to su forsirani vitalni kapacitet (FVC) i forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV₁). Forsirani vitalni kapacitet predstavlja maksimalnu količinu zraka koju se može izdahnuti nakon maksimalnog udaha, dok forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi predstavlja maksimalnu količinu zraka koja se može izdahnuti u prvoj sekundi nakon maksimalnog udaha. Bronhodilatacijski testovi se najčešće provode kratkodjelujućim bronhodilatatorom, a u nas je u uporabi salbutamol (Ventolin). Nalaz reverzibilne bronhoopstrukcije u velikoj mjeri upućuje na dijagnozu astme. Radi procjene bronhalne hiperreaktivnosti rabe se bronhoprovokacijski testovi, od kojih je najčešći nespecifični test metakolinom. Za dnevni nadzor astme mjeri se vršni (najveći) protok zraka u ekspiriju (PEF). Osim apsolutnih vrijednosti vršnoga protoka mjeri se i dnevna varijabilnost PEF-a, odnosno promjene između nižih jutarnjih i viših večernjih vrijednosti, pri čemu je značajna varijabilnost PEF-a veća od 20% (13,14).

1.2.2. Liječenje i kontrola astme

Prema Globalnoj inicijativi za astmu, cilj liječenja astme je postizanje učinkovite kontrole bolesti što se definira kao:

1. Minimum kroničnih simptoma, uključivši noćne (idealno bez simptoma)
2. Minimum egzacerbacija
3. Odsutnost potrebe hitnih posjeta liječniku
4. Minimalno uzimanje β_2 -agonista kratka djelovanja (idealno ništa)
5. Mogućnost normalnih aktivnosti, uključujući tjelesni napor
6. Dnevna varijabilnost PEF-a manja od 20%
7. Gotovo normalan PEF
8. Minimum nuspojava tijekom liječenja (idealno bez njih) (12).

Edukacijom bolesnika postiže se bolja suradnja bolesnika što je s obzirom na dugotrajnost i varijabilan tijek bolesti iznimno važno. Loša suradnja bolesnika te nedovoljno poznavanje mehanizma i simptoma bolesti rezultiraju lošijom kontrolom bolesti, češćim egzacerbacijama i hospitalizacijama te lošijom prognozom bolesti (13).

Od općih mjera najveći značaj ima izbjegavanje pokretača astme. U slučaju alergijske astme znači izbjegavanje kontakta s alergenima iz okoliša (13).

Lijekovi za liječenje astme se dijele u dvije skupine. Prvu čine simptomatski lijekovi koji ublažavaju simptome, a to su bronhospazmolitici (antagonisti β_2 -adrenergičkih receptora, teofilinski pripravci i antikolinergici). Drugu skupinu čine osnovni lijekovi za dugotrajnu kontrolu astme (kortikosteroidi, kromoni i antileukotrijenti). Treba naglasiti stupnjeviti pristup liječenju astme te istaknuti da se u liječenju astme uvijek daje prednost inhalacijskim pripravcima (13, 15).

Danas se vjeruje da je prirodni tijek bolesti određen aktivnošću kronične upalne reakcije u dišnim putovima. Upotrebom protuupalnih lijekova, posebno inhalacijskih kortikosteroida, uvelike je promijenjen tijek i prognoza bolesti. Loš klinički tijek bolesti najčešće je posljedica neprimjerena liječenja te nedovoljne informiranosti bolesnika o mjerama liječenja (13).

Tablica 2. Stupnjeviti pristup liječenju i dugotrajnom kontroliranju bolesti prema smjernicama Globalne inicijative za astmu (plavim slovima je istaknut prvi terapijski odabir) (prilagođeno prema literaturnom navodu 12).

ICS- inhalacijski kortikosteroidi; IgE- imunoglobulin E; LABA- dugo djelujući β_2 - agonist; SABA- kratko djelujući β_2 - agonist; LTRA- antagonisti leukotrijenskih receptora; OCS- oralni kortikosteroidi

Korak 1	Korak 2	Korak 3	Korak 4	Korak 5
Edukacija o astmi i kontrola okolišnih uvjeta				
SABA po potrebi				
Odabir temeljnog lijeka	Odaberi jedan	Odaberi jedan	Dodaj jedan ili više	Dodaj jedan ili oba
	Niska doza ICS	Niska doza ICS + LABA	Srednja ili visoka doza ICS + LABA	Niska OCS doza
	LTRA	Srednja ili visoka doza ICS Niska doza ICS + LTRA	LTRA Teofilin sporog otpuštanja	Anti IgE
		Niska doza ICS + teofilin sporog otpuštanja		

1.3. Kronična opstruktivna plućna bolest – KOPB

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) je trajno suženje dišnih putova uzrokovano emfizemom ili kroničnim bronhitisom. KOPB je kronična upala dišnih putova i plućnog parenhima. Ta upala dovodi do suženja (opstrukcije) dišnih putova i ograničenja protoka zraka koje je najčešće progresivno i nije u potpunosti reverzibilno na terapiju (16,17).

Činioci rizika za nastanak KOPB-a mogu se podijeliti na osobne i okolišne, a bolest obično nastaje njihovom interakcijom. Osobi činioci rizika su genetski (rijedak nasljedni nedostatak alfa-1-antitripsina), preosjetljivost dišnih putova i razvoj pluća. Okolišni činioci rizika su pušenje, profesionalna izloženost prašini i kemikalijama, zagađenje zraka u kući i okolišu, infekcije i socioekonomski status. Pušenje je najznačajniji činitelj rizika za KOPB. KOPB je danas vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u svijetu, te predstavlja veliki društveni problem. Prevalencija bolesti, morbiditeta i mortaliteta razlikuje se kako u pojedinim zemljama, tako i u različitim skupinama u svakoj zemlji (17).

1.3.1. Patofiziologija i klinička slika KOPB-a

Usporedno s patološkim promjenama, kronična upalna reakcija uzrokuje pojačanu sekreciju sluzi, disfunkciju cilijarnog mehanizma, ograničenje protoka zraka, hiperinflaciju pluća, poremećaje razmjernih plinova, plućnu hipertenziju i nastanak kroničnog plućnog srca. Hipersekrecija sluzi i disfunkcija cilijarnog aparata dovode do kroničnog kašlja i iskašljavanja, simptoma koji mogu više godina prethoditi pojavi ostalih simptoma ili funkcijskih poremećaja. Ograničenje protoka zraka u izdisaju glavni je znak patofizioloških promjena u KOPB-u, te ima ključni značaj za postavljanje dijagnoze. KOPB karakterizira kroničan, stabilan, ali progresivan tijek bolesti i akutna pogoršanja (egzacerbacije) (17).

Za dokazivanje smanjenja protoka zraka i postavljanje dijagnoze traži se spirometrija za mjerenje forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV1). U osobe koja ima kroničnu opstruktivnu plućnu bolest test pokazuje smanjeni protok zraka za vrijeme snažnog izdisaja. Ako je post-bronhodilatacijski Tiffeneau-ov indeks $FEV1/FVC < 0,70$ (FVC - forsirani vitalni kapacitet), ukazuje na prisutnost trajne ograničenosti protoka zraka kroz dišne putove te KOPB (17).

Tablica 3. Klasifikacija KOPB-a prema težini bolesti (prilagođeno prema literaturnom navodu 18).

FEV1- forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi; FVC- forsirani vitalni kapacitet

Stupanj KOPB-a	Karakteristike
0: rizični	Uredan nalaz spirometrije Kronični simptomi (kašalj, iskašljavanje)
I: blagi	FEV1/FVC < 70% FEV1 = 80% predviđene vrijednosti Sa ili bez kroničnih simptoma (kašalj, iskašljavanje)
II: umjereni	FEV1/FVC < 70% 30% ≤ FEV1 < 80% predviđenog (IIA: 50% ≤ FEV1 < 80% predviđenog) (IIB: 30% ≤ FEV1 < 50% predviđenog) Sa ili bez kroničnih simptoma (kašalj, iskašljavanje)
III: teški	FEV1/FVC < 70% FEV1 < 30% predviđenog ili FEV1 < 50% predviđenog plus respiracijska insuficijencija ili klinički znaci kroničnog plućnog srca

1.3.1. Liječenje

Liječenje i prevencija KOPB-a obuhvaća procjenu i praćenje bolesti, smanjenje činilaca rizika, liječenje stabilnog KOPB-a i liječenje egzacerbacija. Ciljevi učinkovita liječenja KOPB-a su sprečavanje progresije bolesti, smanjenje tegoba, povećanje podnošenja napora, poboljšanje općeg zdravstvenog stanja, sprečavanje i liječenje komplikacija, sprečavanje i liječenje egzacerbacija te smanjenje mortaliteta. Budući da je pušenje najvažniji uzrok kronične opstruktivne plućne bolesti, najvažnije liječenje je prestanak pušenja. Kada je suženje dišnih putova blago ili umjereno prestanak pušenja usporava razvoj onesposobljavajuće zaduhe. Međutim, i prestanak pušenja u bilo kojem stadiju bolesti dovodi do nekog olakšanja. Osoba treba osim toga nastojati izbjegavati izloženost drugim iritansima u zraku (17,18).

Medikamentno liječenje primjenjuje se sukladno stupnju bolesti. Ni jedan od tih lijekova dugoročno ne sprečava progresiju slabljenja plućne funkcije. To svakako ne treba spriječiti uporabu tih lijekova u kontroli tegoba (17).

Bronhodilatatori su temelj simptomatskog liječenja KOPB-a. Daju se prema potrebi ili redovito, za ublažavanje, odnosno preveniranje tegoba. Najčešće se rabe β_2 -agonisti (salbutamol, salmeterol), antikolinergici (ipatropij) i metilksantini (teofilin). Preporuča se inhalacijska primjena, pri čemu je osobito važna ispravna tehnika inhaliranja. Kombinacija lijekova s različitim mehanizmima djelovanja može povećati stupanj bronhodilatacije uz smanjenje neželjenih učinaka (17).

Redovita uporaba inhalacijskih kortikosteroida opravdana je samo u slučaju spirometrijskog dokaza povoljna učinka, te u bolesnika s $FEV_1 < 50\%$ očekivane vrijednosti i učestalim egzacerbacijama koje zahtijevaju primjenu antibiotika i/ili peroralnih kortikosteroida. Dugotrajna primjena inhalacijskih kortikosteroida ne utječe na dugoročno smanjenje FEV_1 . Kako bi se utvrdilo kojim bolesnicima koristi dugoročna primjena inhalacijskih kortikosteroida, GOLD smjernice preporučaju njihovu pokusnu primjenu tijekom 6 tjedana do 3 mjeseca (17).

Kronična opstruktivna plućna bolest može se znatno pogoršati ako osoba dobije gripu ili upalu pluća. Zbog toga se osoba s tom bolešću mora svake godine cijepiti protiv gripe, a protiv pneumokoka oko svakih 6 godina (17).

Program plućne rehabilitacije uključuje spoznaju o bolesti i pouku o odgovarajućoj uporabi lijekova, vježbama disanja, savjete o prehrani te samopomoći u slučaju pogoršanja bolesti. Takvi programi mogu poboljšati bolesnikovu neovisnost o drugima i kakvoću života, smanjiti učestalost i duljinu boravka u bolnici i poboljšati sposobnost vježbanja, čak i ako se plućna funkcija ne popravi. Za vježbanje nogu koristi se sobni bicikl, penjanje uz stube i hodanje. Za ruke se koristi dizanje utega. Često se za vrijeme vježbanja preporučuje kisik. Kao i u slučaju bilo kojeg programa, sve što se postigne gubi se brzo ako osoba prestane s vježbanjem (17).

KOPB je progresivna bolest i tijekom vremena se očekuje pogoršanje plućne funkcije oboljelog, čak i uz najbolje liječenje. Potrebno je pratiti simptome i objektivne parametre plućne funkcije kako bi se na vrijeme zamijetila pojava komplikacija i prilagodio terapijski postupak. Rijetko je moguće smanjenje terapije nakon postizanja zadovoljavajuće kontrole simptoma. Česta je potreba uvođenja sve većeg broja terapijskih postupaka i lijekova u cilju održavanja postojeće plućne funkcije i kakvoće života te u prevenciji progresije bolesti (17).

Tablica 4. Liječenje pojedinih stupnjeva KOPB-a prema GOLD klasifikaciji (prilagođeno prema literaturnom navodu 18)

ICS- inhalacijski kortikosteroidi

Stupanj	Karakteristike	Preporučena terapija
0: pod rizikom	Kronični simptomi (kašalj, iskašljavanje) Izloženost činiocima rizika Uredna spirometrija	Liječenje nije potrebno
I: blagi KOPB	FEV1/FVC < 70 % FEV1 > 80 % predviđenog Sa ili bez tegoba	Bronhodilatatori kratkog djelovanja po potrebi
IIA: umjereni KOPB	FEV1/FVC < 70% 50% < FEV1 < 80% predviđenog Sa ili bez tegoba	Redovita primjena jednog ili više bronhodilatatora Rehabilitacija ICS ako se postigne značajan odgovor glede smanjenja tegoba i oporavka plućne funkcije
IIB: umjereni KOPB	FEV1/FVC < 70% 30% < FEV1 < 50% predviđenog Sa ili bez tegoba	Redovita primjena jednog ili više bronhodilatatora Rehabilitacija ICS ako se postigne značajan odgovor glede smanjenja tegoba i oporavka plućne funkcije ili ako su učestala pogoršanja
III: teški KOPB	FEV1/FVC < 70% FEV1 < 30% predviđenog ili respiracijska insuficijencija ili zatajenje desnog srca	Redovita primjena jednog ili više bronhodilatatora ICS ako se postigne značajan odgovor glede smanjenja tegoba i oporavka plućne funkcije ili ako su učestala pogoršanja Liječenje komplikacija Rehabilitacija Dugotrajno liječenje kisikom ako postoji zatajenje disanja

1.4. Diferencijalna dijagnoza KOPB-a i astme

Zbog sličnih simptoma najznačajnije je diferencijalno dijagnostički razlikovati astmu. Najvažnije razlike astme i KOPB-a navedene su u Tablici 5. U nekih bolesnika s kronično teškom astmom i ireverzibilnom bronhopneumonijom nije moguća pouzdana dijagnoza (17).

Tablica 5. Diferencijalna dijagnoza astme i KOPB-a (prilagođeno prema literaturnom navodu 17).

	KOPB	Astma
Uzrok	Dugotrajno pušenje i/ili udisanje onečišćenja zraka iz okoliša i zatvorenog prostora	Najčešće akutno udisanje alergena
Početak	U srednjoj životnoj dobi	U ranoj životnoj dobi
Kronična upala	Dišnih putova, parenhima i krvnih žila pluća	Dišnih putova
Infiltracija	Makrofagi, neutrofili i limfociti	Mastociti, eozinofili i limfociti
Simptomi (kašalj, zaduha)	Postupno + iskašljavanje Sporo napredovanje	U napadima + piskanje Varijabilni, izraženiji noću i ujutro
Opstrukcija	Većim dijelom ireverzibilna	Većim dijelom reverzibilna
Hiperaktivnost bronha	Blaga, rjeđe prisutna	Izražena

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Farmaceutski oblici za primjenu lijeka udisanjem u pluća koji se koriste za liječenje astme i kronične opstruktivne bolesti pluća dostupni su na tržištu od 1950. g. Prednost ovih lijekova je način primjene, izravno u donje dišne putove gdje djelatna tvar ima učinak u relativno niskim dozama, dok je u isto vrijeme sustavna primjena lijeka minimalna čime su smanjene moguće nuspojave lijeka. U usporedbi s lijekovima za pareneteralnu ili za oralnu primjenu, primjenom lijekova udisanjem u pluća izbjegava se metabolizam prvog prolaza kroz jetru, osigurava se djelovanje lijeka na mjestu upale, te se izbjegavaju sistemske nuspojave.

Cilj je ovog specijalističkog rada analizirati regulatorne smjernice Europske agencije za lijekove vezane za razvoj lijeka koji se primjenjuje udisanjem u pluća, proizvodnju, provjeru kakvoće i ispitivanja stabilnosti u postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet na području Europske unije.

3. MATERIJALI I METODE – Sustavni pregled saznanja o temi

Literatura će biti pretraživana prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Pretraživati će se od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu će se odabirati članci relevantni za problematiku ovoga specijalističkog rada.

Relevantni članci proučavati će se na analitički i kritički način s obzirom na definiranje znanstvenog i/ili stručnog problema, istraživanje postojećih znanja o definiranom problemu (literaturni navodi), oblikovanje radne hipoteze, odabir metoda za ispitivanje hipoteze, prikaz i analizu rezultata te izvedene zaključke.

Pri proučavanju relevantnih članaka biti će izdvojeni najvažniji rezultati, rasprave i zaključci koji će biti prikazani ovim specijalističkim radom. Na temelju proučavanih članaka biti će izvedena vlastita razmatranja proučavane problematike koja će biti sastavni dio rasprave ovog specijalističkog rada.

Smjernice za pripremu dokumentacije za davanje odobrenja lijekova koji se primjenjuju u pluća u svrhu ishođenja odobrenja za stavljanje lijeka u promet na području Europske unije bit će detaljno istražene korištenjem baza Europske agencije za lijekove (EMA).

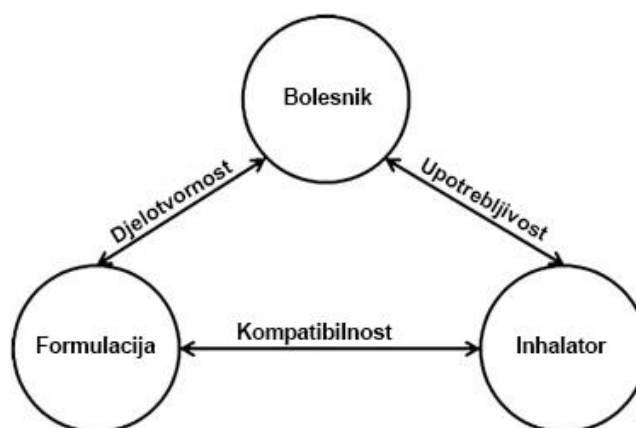
3.1. Farmaceutski oblici lijekova koji se primjenjuju udisanjem u pluća

Veliki je interes farmaceutske industrije razvijati lijekove koji se primjenjuju udisanjem u pluća zbog velikog broja bolesnika koji boluju od astme i kronične opstruktivne plućne bolesti. Lijekovi koji se primjenjuju udisanjem u pluća dostavljaju se točno na mjesto djelovanja i mogu djelovati već unutar 5 minuta (21).

Lijekovi koji se primjenjuju udisanjem u pluća dijele se u tri kategorije: stlačeni inhalati, prašci inhalata i pripravci za atomizator. Svi ovi lijekovi su kombinacija same formulacije lijeka i uređaja za inhaliranje. Formulacija lijeka je dizajnirana da pruži namijenjenu učinkovitost pacijentu, da postigne svoj cilj i da bude kompatibilna s inhalatorom. Inhalator mora pružiti dosljednu dozu sadržaja uz odgovarajuću aerodinamičku distribuciju čestica kako bi se osigurala dostava lijeka u pluća. Dobro dizajniran inhalator mora uzeti u obzir upotrebljivost za pacijenta u smislu da inhalator ne bude robustan, da bude jednostavan za korištenje, prenosiv i prikladan za sve uzraste. Svaki tip inhalatora ima posebnu formulaciju lijeka i kliničke prednosti (21).

Kod razvoja inhalacijskog proizvoda mora se uzeti u obzir:

- vrsta lijeka koji se primjenjuje u pluća: da li će djelovati lokalno ili sistemski, je li kemijski ili biološki lijek, dozi i učestalosti korištenja
- fizičko- kemijskim svojstvima djelatne tvari: topljivost, veličina čestica, morfologiji i gustoći
- vrsti formulacije: suhi prašak, vodena otopina inhalata, otopina ili suspenzija s propilentom
- dizajn uređaja koji mora biti kompatibilan s formulacijom i prikladan za ciljanu skupinu bolesnika (21).



Slika 4. Obuhvatan pogled na razvoj lijeka koji se primjenjuje udisanjem u pluća (prilagođeno prema literaturnom navodu 21).

3.1.1. Stlačeni inhalat, otopine ili suspenzije

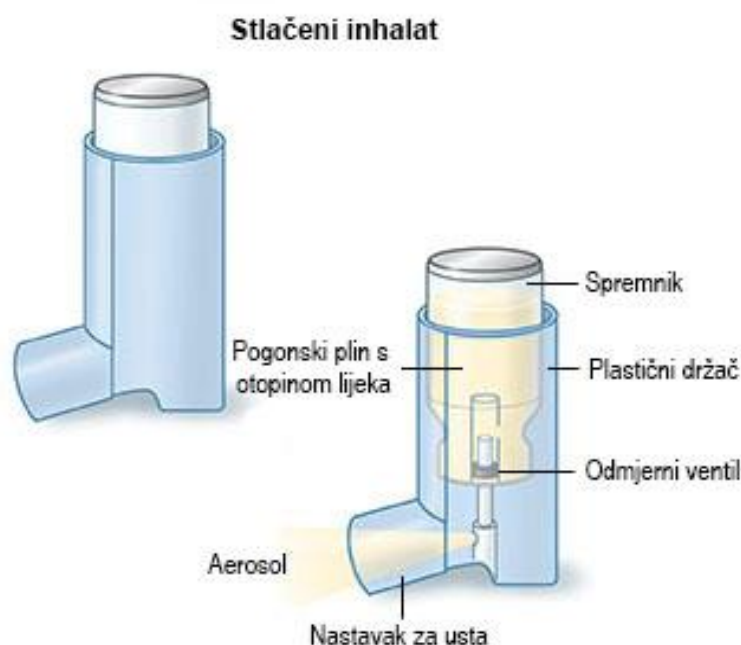
Prema definiciji stlačeni inhalati (engl. pressurised metered-dose inhaler; pMDI) su otopine, suspenzije ili emulzije napunjene u spremnik pod tlakom s odmjernim ventilom uz dodatak propelenta koji ujedno ima ulogu otapala te drugih pomoćnih tvari uključujući surfaktante. Doza lijeka koja se iz spremnika oslobađa raspršivanjem preko odmjernog ventila (engl. metering valve) čini oslobođenu dozu lijeka (engl. delivered dose), dok odmjernu dozu lijeka (engl. metered dose) čine oslobođena doza i količina lijeka koja zaostane na inhalatoru nakon raspršivanja. Spremnik je izrađen od inertnog materijala, najčešće od aluminija, koji može izdržati veliki tlak kako bi se pogonski plin održao u tekućem stanju. (19,20).

Primjena stlačenih inhalata za lokalno liječenje bolesti pluća započinje sredinom 1950.-ih godina. U formulaciji stlačenih inhalata uz jednu ili više djelatnih tvari nalaze se pogonski plinovi ili propelenti koji omogućavaju nastajanje aerosola (pri sobnoj temperaturi prelaze iz tekućine u plinovito stanje) te surfaktanti kao npr. sorbitantrioleat, oleinska kiselina ili lecitin koji omogućavaju suspendiranje djelatnih tvari u propelentu. Početno su se kao propelenti koristili klorofluorouglijci (CFC). S obzirom da klorofluorouglijci reagiraju s ozonom u stratosferi Zemlje i uzrokuju globalno zatopljenje, Montrealskim protokolom iz 1987.g.

zabranjena je proizvodnja navedenih plinovitih tvari. Klorofluorouglijci su u formulaciji stlačenih inhalata zamijenjeni hidrofluorouglijcima kojih se danas najčešće koristi trifluoromonofluoroetan (HFA-134a) i heptafluoropropan (HFA-227). S obzirom da navedeni HFA propelenti slabo otapaju surfaktante, u formulaciju lijeka dodaje se bezvodni etanol ili izopropanol kao pomoćno otapalo (21).

Aluminijski spremnik s otopinom lijeka zatvoren je odmjernim ventilom s otvorom određenog promjera koji omogućava oslobađanje odgovarajućeg malog volumena lijeka (25-100 μm) potiskom plastičnog aktivatora ili snagom udaha bolesnika. Otvor aktivatora i tlak u spremniku određuju oblik i brzinu emitiranog aerosola (21).

Korištenje pMDI uređaja prošireno izvan bronhodilatacijskih i kortikosteroidnih lijekova te se koristi i za primjenu proteina, plazmidne DNK, i cjepiva živih oslabljenih virusa ili bakteriofaga (21).

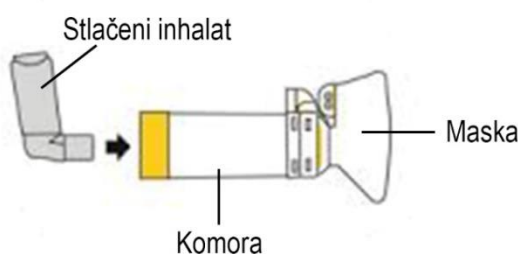


Slika 5. Prikaz dijelova aluminijskog spremnika i odmjernog sustava za primjenu stlačenog inhalata (prilagođeno prema literaturnom navodu 22).

Tablica 6. Prednosti i nedostaci primjene stlačenih inhalata (prilagođeno prema literaturnom navodu 21).

PREDNOSTI	NEDOSTACI
Niska cijena	Zaostajanje lijeka u gornjim dišnim putovima
Mogućnost prenošenja	Ograničeni izbor lijekova
Praktičnost korištenja, višedozni	Ne mogu se primijeniti visoke doze lijeka
Zatvoreni sustav- zaštita od oksidacije i mikrobiološke kontaminacije	Slabo odlaganje lijeka u pluća
	Zahtjeva polaganu inhalaciju i zadržavanje daha, nepravilno rukovanje bolesnika i koordinacija pokreta

Neispravna primjena lijeka najčešće je zabilježena u djece i starijih pacijenata. Učinkovitost primjene lijeka kod navedenih pacijenata povećana je dodatnim korištenjem komore koja se namješta između spremnika s lijekom i bolesnika te se doza lijeka udiše preko komore. S obzirom da je doza lijeka oslobođena u komoru prije udisanja bolesnika smanjena je početna brzina kapljica i omogućeno odgovarajuće isparavanje propelenta, što ujedno povećava i odlaganje čestica u pluća, a koordinacija bolesnika između raspršivanja i udisanja doze lijeka nije potrebna. Nedostatak komore je u njejoj veličini (21).



Slika 6. Komora koja se koristi uz stlačene inhalate (prilagođeno prema literaturnom navodu 21).

Također su dostupni inhalatori, autohaleri, dahom aktivirajući inhaleri. Primjenom navedenih inhalatora za primjenu lijeka prevladani su problemi nastali zbog loše koordinacije bolesnika jer ne zahtjeva od bolesnika koordinaciju potiska i udaha. Nedostatak ovakve primjene lijeka je što se zahtjeva znatniji protok zraka odnosno veća snaga udaha bolesnika koja je kod lokalnih bolesti pluća smanjena zbog patologije same bolesti (23).

3.1.2. Prašak inhalata

Prašci inhalata (engl. dry powder inhalers; DPI) su suhi prašci napunjeni u jednodozni ili višedozni spremnik, a primjenjuju se oslobađanjem prethodno odmjerene doze preko inhalatora. Kako bi se omogućila ispravna primjena lijeka, djelatna tvar se miješa s inertnim nosačem. Doza lijeka koja se oslobodi iz spremnika bušenjem kapsule, mjehurića blistera ili odmjernim sustavom iz rezervoara s praškom čini oslobođenu dozu lijeka, dok odmjernu dozu lijeka čine oslobođena doza lijeka i količina koja zaostane na inhalatoru. Formulaciju lijeka praška inhalata čini samo djelatna tvar pomiješana s nosačem (najčešće laktozom), a primjenjuje se udisanjem oblaka sitnih čestica preko inhalatora (21).

Tipovi inhalatora za primjenu lijeka:

- jednodozni sustavi u koje se:

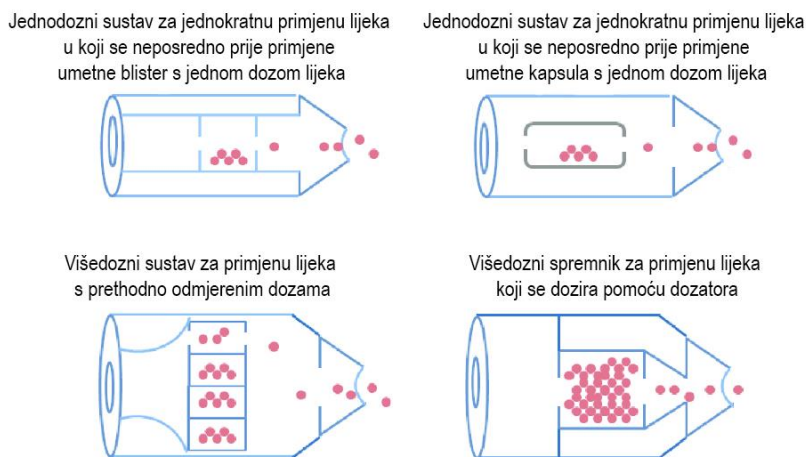
1) umetne kapsula s jednom dozom praška inhalata

2) umetne blister s jednom dozom praška inhalata;

- višedozni sustavi:

3) u inhalator je već ugrađen blister s doziranim prašcima

4) u inhalator je ugrađen spremnik s praškom inhalata koji se dozira uz pomoć dozatora (19).



Slika 7. Različiti tipovi inhalatora za primjenu praška inhalata (prilagođeno prema literaturnom navodu 19).

Doza se oslobađa snagom udaha bolesnika. Na tržištu su dostupni i noviji inhalatori koji oslobađaju djelatnu tvar iz formulacije lijeka uz pomoć dodatnog izvora energije. Čestice djelatne tvari u formulaciji lijeka moraju se prethodno mikronizirati veličine ispod 5 μm kako bi se mogle dostaviti u pluća. S obzirom da se mikronizacijom čestica povećava njihova energija i smanjuju svojstva tečenja praška, prašak djelatne tvari miješa se s većim česticama (obično 30-80 μm) tzv. nosačima od kojih se najčešće primjenjuje laktoza. Uz laktozu kao nosači najčešće se koriste manitol za peptide i proteine (inzulin) te magnezijev stearat koji je hidrofoban te omogućava da formulacija ne bude osjetljiva na vlagu prilikom skladištenja. Laktoza se kao nosač najčešće koristi jer je kemijski inertna i kompatibilna s velikim brojem djelatnih tvari. Dodavanjem laktoze kao nosača pospješuje se i ujednačenost doze prilikom punjenja u kapsulu, blister ili spremnik inhalatora. Postupak miješanja čestica djelatne tvari s česticama nosača je kritična faza tijekom proizvodnje lijeka ovog farmaceutskog oblika kao i faza punjenja praška u blistere ili kapsulu. Nakon što se kapsula ili mjehurić blistera probuši turbulencija zraka u inhalatoru omogućava otpuštanje čestica djelatne tvari s česticama laktoze. Veće čestice laktoze zaostaju u usnoj šupljini i ždrijelu dok sitnije čestice djelatne tvari ulaze dublje u dišni sustav, u donje dijelove pluća. Ostali čimbenici koji utječu na svojstvo tečenja praška su: veličina i oblik čestica, karakteristike

površine čestica, tvrdoća, sadržaj vode u prašku i nasipna gustoća praška. Karakteristike sustava za primjenu praška inhalata, osim o navedenim čimbenicima bitnim za formulaciju praška također ovise o izvedbi inhalatora i tehnici udisanja doze lijeka (19, 21, 24).

Tablica 7. Prednosti i nedostaci praška inhalata (prilagođeno prema literaturnom navodu 25).

PREDNOSTI	NEDOSTACI
Ne sadrže propelente	Visoka cijena
Od pomoćnih tvari sadrže samo nosač (najčešće laktozu)	Osjetljivi na vlagu
Doza lijeka se oslobađa udahom bolesnika pri čemu nije potrebna koordinacija udaha i potiska	Učinkovitost dostave doze u pluća ovisi o udisajnom volumenu bolesnika
Moguća je dostava veće doze lijeka u pluća u odnosu na stlačene inhalate	Tehnološki zahtjevnija proizvodnja jer su čestice djelatne tvari vrlo sitne pa je njihovo prenošenje, vaganje i mjerenje doze otežano

3.1.3. Pripravci za atomizator

Atomizatori su prvi uređaji koji su se koristili za primjenu lijeka u pluća i najčešće se koristi za egzacerbacije. Pripravci za atomizator su vodene otopine ili suspenzije koje se primjenjuju u pluća kao aerosol uz pomoć atomizatora. Otopina ili suspenzija mora biti sterilna i najčešće je pakirana u jednodozirne spremnike (1-3 ml). Sterilna voda za injekcije se koristi kao otapalo i u nekim slučajevima i etanol kao suotapalo. Natrijev klorid se dodaje da se namjesti izotoničnost pripravka, a pH pripravka se podesi s kloridnom kiselinom ili natrijevim hidroksidom. Surfaktanti se dodaju u suspenzije. Kod suspenzija za atomizator djelatna tvar mora biti mikronizirana. Veličina čestica aerosola je obrnuto proporcionalna s viskoznosti tekućine kod atomizatora s mlaznicom i direktno proporcionalna s viskoznosti tekućine kod ultrazvučnih atomizatora (21).

Atomizacija traje sve dok aerosol ne prestane izlaziti iz cijevi atomizatora. Ne može se atomizirati i iskoristiti sva tekućina koja se stavi u atomizator, već zaostaje oko 1 ml tekućine, tj. rezidualni volumen. Atomizatorima se može primijeniti veći volumen otopine odnosno suspenzije s djelatnom tvari pa se koriste za primjenu lijekova koje nije moguće primijeniti u obliku stlačenih inhalata ili prašaka inhalata. Na tržištu postoji atomizator s mlaznicom, ultrazvučni atomizator i vibrirajući atomizator s mrežicom. Atomizatori se primjenjuju uz pomoć maske preko koje se udiše aerosol, a koja se namjesti bolesniku preko usta i nosa. Prikladni za primjenu kod djece, starijih osoba i pacijenata s artritisom kojima je otežano rukovanje uređajima za inhalaciju, lijek se udiše uobičajenom brzinom disanja pa je učinkovitost primjene veća (19).

Kako bi nebulizator svaki put isporučio jednaku dozu lijeka, potrebno je optimizirati ključne parametre: volumen otopine lijeka koji je umetnut u uređaj, uzimajući u obzir njegov rezidualni volumen, viskoznost otopine lijeka, protok zraka i tlak u slučaju mlaznog nebulizatora, ovisno koristi li se cijev, maska ili usnik. Pri neoptimiziranoj upotrebi, veliki dio oslobođene doze lijeka iz nebulizatora izgubi se u cijevima, zaostaje kao rezidualni volumen ili se gubi u okoliš. Nedostatak optimizacije opisanih parametara glavni je izvor varijabilnosti doze lijeka koju bolesnik može primiti (19).

Proizvođači lijekova koji se primjenjuju udisanjem u pluća ne propisuju koji bi se atomizator trebao koristiti iako se karakteristike aerosola i veličina čestica razlikuju od uređaja do uređaja. Trebalo bi voditi brigu o prilagodbi doze prilikom korištenja različitih vrsta atomizatora. Mora se istaknuti to da u kliničkoj praksi možda neće biti razlike u odgovoru, ali veća sistemska doza mogla bi imati veće učinke na pacijentovu sigurnost (26).

Atomizator s mlaznicom koristi stlačeni plin kako bi raspršio tekućinu prethodno napunjenu u spremnik atomizatora. Stlačeni plin prolazi kroz Venturi mlaznicu gdje se stvara područje

negativnog tlaka. Tekućina ulazi u cijev gdje se atomizira u kapljice i samo male kapljice imaju mogućnost izaći s udahnutim zrakom dok se veće kapi odbijaju od stjenki i ostaju u cijevi. Atomizator radi neprekidno. Zbog ciklusa disanja velika količina ispuštenog aerosola nije udahnuta, već se oslobodi u okolinu. Količina plina potrebnog za atomizaciju je odlučujući čimbenik za veličinu kapljica aerosola i stupanj oslobađanja djelatne tvari. Atomizator s mlaznicom je dosta nezgrapan, bučan, dugo traje inhalacija (10-15 min). Efekt hlađenja tijekom inhaliranja zbog pada temperature tekućine prilikom stvaranja aerosola također može utjecati na korištenje (21).

Ultrazvučni atomizator koristi energiju dobivenu iz piezoelektričnog kristala koji vibrira na visokim frekvencijama. Pri dovoljno visokom ultrazvučnom intenzitetu, u komori atomizatora se stvara vodoskok tekućine. Veće čestice se ispuštaju sa vrha vodoskoka, a maglica sitnih čestica sa dna. U odnosu na mlazne nebulizatore, ultrazvučni su skuplji i mogu povišiti temperaturu raspršene otopine lijeka pa nisu prikladni za termolabilne lijekove, primjerice peptidne strukture. Također su manje učinkoviti u atomiziranju viskoznih tekućina i otopina u odnosu na mlazne nebulizatore, vjerojatno zbog smanjene snage koja se koristi za raspršivanje tekućine (19,21).

Vibrirajući atomizator s mrežicom je novija tehnologija i sadrže mrežaste pločice koje vibrirajućim učinkom piezoelektričnog elementa stvaraju fine sitne kapljice tekućine, što rezultira povećanim odlaganjem lijeka u malim dišnim putovima. Prednost im je također i to što je trajanje inhaliranja puno kraće, minimalni rezidualni volumen i gubitka doze lijeka u odnosu na mlazni i ultrazvučni atomizator, ali nedostatak je visoka cijena uređaja (21).

3.1. Odobreni lijekovi u Hrvatskoj koji se primjenjuju udisanjem u pluća

U Europskoj uniji odobrenje za stavljanje lijeka u promet može se dati putem centraliziranog postupka (engl. centralized procedure, CP), decentraliziranog postupka (engl. decentralized

procedure, DCP), postupka međusobnog priznavanja (engl. mutual recognition procedure, MRP) i nacionalnog postupka. Nakon mišljenja EMA-e, Europska komisija putem CP postupka daje odobrenje za stavljanje lijeka u promet koje je važeće u svim državama članicama Europske unije.

Odobrenje za stavljanje lijeka u promet u Republici Hrvatskoj daje:

1. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem nacionalnog postupka (NP) i zajedničkih europskih postupka davanja odobrenja: postupak međusobnog priznavanja (MRP) i decentralizirani postupak (DCP). Postupak davanja odobrenja koji vodi HALMED propisan je Zakonom o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13. i 90/14.) i Pravilnikom o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Narodne novine, br. 83/13.) koji su usklađeni s Direktivom 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. godine.
2. Europska komisija putem centraliziranog postupka (CP) na temelju stručno znanstvene ocjene provedene od strane Europske agencije za lijekove (engl. European Medicines Agency, EMA) sukladno odredbama Uredbe (EZ) 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća od 31. ožujka 2004. godine.

Uz zahtjev za davanje odobrenja dostavlja se dokumentacija u obliku Zajedničkog tehničkog dokumenta (engl. common technical document, CTD) koji se sastoji od dijelova:

- Modul 1 sadrži administrativne podatke i informacije o lijeku;
- Modul 2 uključuje sažetke dokumentacije o kakvoći lijeka, nekliničkim i kliničkim podacima;
- Modul 3 sadrži podatke o kakvoći lijeka;
- Modul 4 sadrži podatke o nekliničkim ispitivanjima;
- Modul 5 sadrži podatke o kliničkim ispitivanjima.

Sadržaj dokumentacije koji se prilaže uz zahtjev ovisi o skupini kojoj lijek pripada i odabranoj zakonskoj osnovi za davanje odobrenja (27).

Tablica 8. Trenutno odobreni lijekovi u Republici Hrvatskoj koji se primjenjuju udisanjem u pluća (prilagođeno prema literaturnom navodu 28).

Djelatna tvar	Naziv	Farmaceutski oblik	Terapijska indikacija
beclometasonum	Qvar Autohaler 50 mikrograma/dozi stlačeni inhalat, otopina	stlačeni inhalat, otopina	Astma
beclometasonum	Qvar Autohaler 100 mikrograma/dozi stlačeni inhalat, otopina	stlačeni inhalat, otopina	Astma
beclometasonu, formoterolum	Foster 100/6 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, otopina	stlačeni inhalat, otopina	astma, KOPB
beclometasonu, formoterolum	Foster NEXThaler 100/6 mikrograma po dozi, prašak inhalata	prašak inhalata	astma, KOPB
beclometasonu, formoterolum	Foster 200/6 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, otopina	stlačeni inhalat, otopina	Astma
Bromhexinum	Bisolvon 2 mg/ml oralna otopina/koncentrat za otopinu za atomizator	oralna otopina/koncentrat za otopinu za atomizator	mukolitičko liječenje akutnih i kroničnih bronhopulmonalnih bolesti povezanih s oštećenim mehanizmom sekrecije i prijenosa sluzi
Budesonidum	Budelin Novolizer 200 mikrograma/dozi prašak inhalata	prašak inhalata	astma, KOPB
Budesonidum	Pulmicort Respules 0.5 mg/ml suspenzija za atomizator	suspenzija za atomizator	astma, pseudokrup
budesonidum, formoterolum	Symbicort Turbuhaler 160 mikrograma/4,5 mikrograma po inhalaciji, prašak inhalata	prašak inhalata	astma, KOPB
budesonidum, formoterolum	Symbicort Turbuhaler 320 mikrograma/9 mikrograma po inhalaciji, prašak inhalata	prašak inhalata	astma, KOPB
budesonidum, formoterolum	Symbicort Turbuhaler 80 mikrograma/4,5 mikrograma po inhalaciji, prašak inhalata	prašak inhalata	astma, KOPB
budesonidum, formoterolum	Symbicort 160 mikrograma/ 4,5 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija	stlačeni inhalat, suspenzija	KOPB
budesonidum, formoterolum	AirBuFo Forspiro 160/4,5 mikrograma po dozi, prašak inhalata, dozirani	prašak inhalata, dozirani	astma, KOPB
Ciclesonidum	Alvesco 80 mikrograma stlačeni inhalat, otopina	stlačeni inhalat, otopina	Astma
Ciclesonidum	Alvesco 160 mikrograma stlačeni inhalat, otopina	stlačeni inhalat, otopina	Astma
colistimethate sodium	Kolistin Alvogen 1 milijun IU prašak za otopinu za injekciju, infuziju ili inhalaciju	prašak za otopinu za injekciju, infuziju ili inhalaciju	kronična plućna infekcija uzrokovane Pseudomonas aeruginosa u bolesnika sa cističnom fibrozom
colistimethate sodium	Kolistin Alvogen 2 milijuna IU prašak za otopinu za injekciju, infuziju ili inhalaciju	prašak za otopinu za injekciju, infuziju ili inhalaciju	kronična plućna infekcija uzrokovane Pseudomonas aeruginosa u bolesnika sa cističnom fibrozom
dornasum alfa	Pulmozyme 2500 U/2,5 ml otopina za atomizator	otopina za atomizator	cistična fibroza
Fluticasonum	Flixotide Inhaler 125 mikrograma/dozi, stlačeni inhalat,	stlačeni inhalat, suspenzija	Astma

	suspencija		
Fluticasonum	Flixotide Inhaler 250 mikrograma/dozi, stlačeni inhalat, suspencija	stlačeni inhalat, suspencija	astma
Fluticasonum	Flixotide Inhaler 50 mikrograma/dozi, stlačeni inhalat, suspencija	stlačeni inhalat, suspencija	astma
Fluticasonum	Flixotide Diskus 100 mikrograma	prašak inhalata	astma
Fluticasonum	Flixotide Diskus 250 mikrograma	prašak inhalata	astma
Fluticasonum	Arquist 125 mikrograma/dozi, stlačeni inhalat, suspencija	stlačeni inhalat, suspencija	astma, KOPB
Fluticasonum	Arquist 250 mikrograma/dozi, stlačeni inhalat, suspencija	stlačeni inhalat, suspencija	astma, KOPB
fluticasonum, salmeterolum	Serzyl 25 mikrograma/250 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspencija	stlačeni inhalat, suspencija	astma
fluticasonum, salmeterolum	Serzyl 25 mikrograma/125 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspencija	stlačeni inhalat, suspencija	astma
Formoterolum	Fortulin Novolizer 12 mikrograma/dozi, prašak inhalata	prašak inhalata	astma, KOPB
Formoterolum	Fortulin Novolizer 6 mikrograma/dozi, prašak inhalata	prašak inhalata	astma, KOPB
Formoterolum	Atimos 12 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, otopina	stlačeni inhalat, otopina	astma, KOPB
ipratropii bromidum	Ipravent 20 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, otopina	stlačeni inhalat, otopina	astma, KOPB
ipratropii bromidum	Atrovent N 20 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, otopina	stlačeni inhalat, otopina	astma, KOPB
ipratropii bromidum	Atrovent 0,25 mg/1 ml otopina za nebulizator	otopina za nebulizator	astma, KOPB
ipratropii bromidum, salbutamolum	Ipratropijev bromid/salbutamol Cipla 0,5 mg/2,5 mg u 2,5 ml, otopina za atomizator	otopina za atomizator	KOPB
methoxyfluranum	Penthrox 99,9%, 3 ml para inhalata, tekućina	para inhalata, tekućina	hitno ublažavanje umjerene do teške boli kod svjesnih odraslih bolesnika s traumom i pridruženom boli
Salbutamolum	Ventolin Diskus 200 mikrograma/dozi, prašak inhalata, dozirani	prašak inhalata, dozirani	astma, bronhospazm i/ili reverzibilne opstrukcije dišnih putova
Salbutamolum	Ventolin 100 mikrograma aerosol za inhaliranje	stlačeni inhalat, suspencija	astma, bronhospazm i/ili reverzibilne opstrukcije dišnih putova
Salbutamolum	Salbutamol Pliva 100 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspencija	stlačeni inhalat, suspencija	astma, bronhospazm i/ili reverzibilne opstrukcije dišnih putova
Salbutamolum	Ecosal Easi-Breathe 100 mikrograma/dozi stlačeni inhalat, suspencija	stlačeni inhalat, suspencija	astma, bronhospazm i/ili reverzibilne opstrukcije dišnih putova
Salbutamolum	Salbutamol Pliva 5 mg/ml otopina za atomizator	otopina za atomizator	astma
Salmeterolum	Serevent Diskus 50 mikrograma/dozi, prašak inhalata	prašak inhalata, dozirani	astma, KOPB
Salmeterolum	Serevent Inhaler 25 mikrograma/dozi, stlačeni inhalat, suspencija	stlačeni inhalat, suspencija	astma, KOPB

salmeterolum, fluticasonum	Duohal 25 mikrograma / 125 mikrograma stlačeni inhalat, suspenzija	stlačeni inhalat, suspenzija	astma
salmeterolum, fluticasonum	Duohal 25 mikrograma / 250 mikrograma stlačeni inhalat, suspenzija	stlačeni inhalat, suspenzija	astma
salmeterolum, fluticasonum	Duohal 25 mikrograma / 50 mikrograma stlačeni inhalat, suspenzija	stlačeni inhalat, suspenzija	astma
salmeterolum, fluticasonum	AirFluSal Forspiro 50 mikrograma + 250 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata, dozirani	prašak inhalata, dozirani	astma, KOPB
salmeterolum, fluticasonum	AirFluSal Forspiro 50 mikrograma + 500 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata, dozirani	prašak inhalata, dozirani	astma, KOPB
salmeterolum, fluticasonum	Saldisk 50 mikrograma + 100 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata, dozirani	prašak inhalata, dozirani	astma, KOPB
salmeterolum, fluticasonum	Saldisk 50 mikrograma + 250 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata dozirani	prašak inhalata, dozirani	astma, KOPB
salmeterolum, fluticasonum	Saldisk 50 mikrograma + 500 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata, dozirani	prašak inhalata, dozirani	astma, KOPB
salmeterolum, fluticasonum	Seretide Inhaler 25 mikrograma + 250 mikrograma u jednoj dozi stlačeni inhalat, suspenzija	stlačeni inhalat, suspenzija	astma
salmeterolum, fluticasonum	Seretide Inhaler 25 mikrograma + 50 mikrograma u jednoj dozi stlačeni inhalat, suspenzija	stlačeni inhalat, suspenzija	astma
salmeterolum, fluticasonum	Salmeterol/flutikazon Cipla 25 mikrograma + 125 mikrograma u jednoj dozi, stlačeni inhalat, suspenzija	stlačeni inhalat, suspenzija	astma
salmeterolum, fluticasonum	Salmeterol/flutikazon Cipla 25 mikrograma + 250 mikrograma u jednoj dozi, stlačeni inhalat, suspenzija	stlačeni inhalat, suspenzija	astma
salmeterolum, fluticasonum	Dimenium 50 mikrograma + 100 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata, dozirani	prašak inhalata, dozirani	astma, KOPB
salmeterolum, fluticasonum	Dimenium 50 mikrograma + 250 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata, dozirani	prašak inhalata, dozirani	astma, KOPB
salmeterolum, fluticasonum	Dimenium 50 mikrograma + 500 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata, dozirani	prašak inhalata, dozirani	astma, KOPB
salmeterolum, fluticasonum	Seretide Diskus 50 mikrograma+100 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata, dozirani	prašak inhalata, dozirani	astma, KOPB
salmeterolum, fluticasonum	Seretide Diskus 50 mikrograma + 250 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata, dozirani	prašak inhalata, dozirani	astma, KOPB
salmeterolum, fluticasonum	Seretide Diskus 50 mikrograma + 500 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata, dozirani	prašak inhalata, dozirani	astma, KOPB
salmeterolum, fluticasonum	Airfusal 25 /125 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija	stlačeni inhalat, suspenzija	astma
salmeterolum, fluticasonum	Airfusal 25 /250 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, suspenzija	stlačeni inhalat, suspenzija	astma

salmeterolum, fluticasonum	Fusamix Easyhaler 50 mikrograma + 250 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata	prašak inhalata	astma, KOPB
salmeterolum, fluticasonum	Fusamix Easyhaler 50 mikrograma + 500 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata	prašak inhalata	astma, KOPB
Sevofluranum	Sevorane para inhalata, tekućina	para inhalata, tekućina	opća anestezija
Sevofluranum	Sojourn para inhalata, tekućina	para inhalata, tekućina	opća anestezija
Sevofluranum	Sevofluran Baxter para inhalata, tekućina	para inhalata, tekućina	opća anestezija
tiotropii bromidum	Spiriva Respimat 2,5 mikrograma po potisku, otopina inhalata	otopina inhalata	astma, KOPB
tiotropii bromidum	Spiriva 18 mikrograma, prašak inhalata, tvrde kapsule	prašak inhalata, tvrda kapsula	KOPB
tiotropii bromidum	Braltus 10 mikrograma po isporučenoj dozi, prašak inhalata, tvrde kapsule	prašak inhalata, tvrda kapsula	KOPB
tiotropii bromidum, olodaterolum	Spiolto Respimat 2,5 mikrograma/2,5 mikrograma, otopina inhalata	otopina za inhalaciju	KOPB
Tobramycinum	Bramitob 300 mg/4 ml otopina za atomizator	otopina za atomizator	liječenje kronične plućne infekcije uzrokovane bakterijom <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u bolesnika s cističnom fibrozom
Zanamivirum	Relenza 5 mg/dozi, prašak inhalata, dozirani	prašak inhalata, dozirani	influence A i B

3.3. Referentni i generički lijekovi koji se primjenjuju udisanjem u pluća

Regulatorni zahtjevi u EU propisani su Direktivom 2001/83/EC, prema kojoj je u slučaju nove djelatne tvari, zakonska osnova za davanje odobrenja Article 8(3) Direktive 2001/83/EC, koji odgovara čl. 26. Zakona o lijekovima (Narodne novine br. 76/13 i 90/14; cjelovita dokumentacija o lijeku). Tada regulatornim tijelima u postupku davanja odobrenja potrebno je dostaviti sve dijelove CTD dokumentacije, odnosno Module 1 – 5 (27).

Kod generičkog lijeka koji se primjenjuje udisanjem u pluća, koji sadrži poznatu djelatnu tvar, potrebno je dokazati terapijsku ekvivalenciju. U ovim slučajevima zakonska osnova za davanje odobrenja je Article 10(3) Direktive 2001/83/EC, koji odgovara čl. 32. Zakona o lijekovima (Narodne novine br. 76/13 i 90/14; hibridna aplikacija). Lijek koji djeluje lokalno ne može smatrati istovjetnim generikom jer nije moguće mjeriti koncentraciju lijeka iz krvi

odnosno dokazati bioekvivalenciju s referentnim lijekom te se iz tog razloga podnosi hibridna aplikacija. Glavna strategija u razvoju hibridnih/generičkih lijekova je proizvesti lijek istovjetan referentnom, odnosno istog kvalitativnog i kvantitativnog sastava kao i u referentnog lijeka. (27, 29, 30).

Postoje složena regulatorna i znanstvena razmatranja za kombinaciju proizvoda lijek i uređaja za podnošenje zahtjeva za registraciju novog lijeka. Agencije su objavile nekoliko smjernica kao pomoć industriji u razvoju novih i generičkih lijekova koji se primjenjuju udisanjem u pluća, pogotovo za kombinaciju proizvoda: davanje preporuka o vrstama studija potrebnih za dokazivanje bioekvivalencije, razmatranja o kvaliteti i preformansima uređaja za određene sastavne dijelove uređaja te usmjerili kako usporediti i procijeniti korisničko sučelje dvaju proizvoda (30).

Preformanse inhalacijskih proizvoda ovise o brojnim faktorima kao što su formulacija, dizajn samog uređaja i korisničko sučelje. Formulacija uključuje fizičko-kemijska svojstva djelatne tvari te sastav i količinu pomoćnih tvari. Karakteristike uređaja koje se razmatraju su volumen spremnika, mlaznica, duljina nastavka za usta i otpornost zraka. Korisničko sučelje uključuje sami uređaj, kontrole, zaslone i označavanja pomoću kojih pacijent koristi lijek. Svi ovi čimbenici se moraju uzeti u obzir pri razvoju generičkih lijekova koji se primjenjuju udisanjem u pluća (30).

Lijekovi koji se primjenjuju udisanjem u pluća su najčešće kombinacija samog lijeka i uređaja te generički lijekovi podliježu složenoj zakonskoj regulativi i znanstvenim razmatranjima. Veliki izazovi u razvoju tih proizvoda su pravilna karakterizacija referentnog lijeka i njegove formulacije, odgovarajući *in vitro* karakterizacijski testovi i provođenje testiranja *in vitro* oslobađanja za složene formulacije. Dodatno, dizajn uređaja može utjecati na *in vitro* i *in vivo* performanse i isporuku lijeka na mjesto djelovanja. Postoje načini za mjerenje ekvivalencije u isporuci lijeka kako bi se utvrdilo da li funkcija uređaja utječe na isporuku lijeka (30).

Lijek odobren na temelju cjelovite dokumentacije o kakvoći, djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka, koji je odobren ili je bio odobren u državi članici Europske unije u skladu s Direktivom 2001/83/EZ (čl. 8(3), 10a, 10b ili 10c) ili sukladno odredbama Uredbe (EZ) broj 726/2004, može biti referentni lijek generičkom lijeku. Znači referentni lijek može biti odobren prema:

- članku 26. Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13. i 90/14.) na temelju cjelovite dokumentacije što odgovara članku 8(3) Direktive 2001/83/EZ („full dossier“) (29, 31).
Primjer: Spiriva Respimat 2,5 mikrograma po potisku, otopina inhalata (32).
- članku 34. Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13. i 90/14.) što odgovara članku 10a Direktive 2001/83/EZ („well established use“), lijekovi provjerene medicinske uporabe za čije odobrenje nisu potrebna neklinička i klinička ispitivanja ako se može dokazati da djelatne tvari lijeka imaju provjerenu medicinsku uporabu u Europskoj uniji najmanje 10 godina, poznatu djelotvornost i prihvatljivu sigurnost primjene na temelju iscrpnih znanstvenih podataka iz literature (29, 31).
- članku 35. Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13. i 90/14.) što odgovara članku 10b Direktive 2001/83/EZ („fixed combination“) kada lijek sadrži novu kombinaciju djelatnih tvari koje ranije u toj kombinaciji nisu bile korištene u terapijske svrhe, a pojedinačno su odobrene u sastavu lijekova odobrenih u Europskoj uniji (29, 31). Primjer: Foster 200/6 mikrograma po potisku, stlačeni inhalat, otopina (33).
- članku 36. Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13. i 90/14.) što odgovara članku 10c Direktive 2001/83/EZ („informed consent“) kada nositelj odobrenja može drugom podnositelju zahtjeva dozvoliti korištenje farmaceutske, nekliničke i kliničke dokumentacije o lijeku na temelju koje mu je dano odobrenje za stavljanje lijeka u promet u svrhu podnošenja novih zahtjeva za davanje odobrenja za druge lijekove istoga kvalitativnog i kvantitativnog sastava djelatnih tvari i istoga farmaceutskog oblika (29, 31).

Prilikom podnošenja zahtjeva za davanje odobrenja za generički/hibridni lijek u obrascu prijave za davanje odobrenja (Modul 1.2) potrebno je navesti sljedeće podatke o referentnom lijeku:

- Referentni lijek koji je odobren ili je bio odobren u Europskom gospodarskom prostoru (engl. European Economic Area, EEA) kojim se dokazuje da je isteklo vrijeme zaštite podataka. Takav referentni lijek može se razlikovati u jačini, farmaceutskom obliku, putu primjene, vrsti i veličini pakiranja u odnosu na generički/hibridni lijek.
- Informacije o lijeku referentnog lijeka koji se koristi za izradu informacija o lijeku generičkog/hibridnog lijeka. Može se razlikovati u nazivu lijeka i može biti odobren različitim postupkom za davanje odobrenja od referentnog lijeka koji se koristi za računanje perioda zaštite podataka.
- Referentni lijek koji se koristio za ispitivanje bioekvivalencije, ako je primjenjivo.

Referentni lijek mora biti iz istog globalnog odobrenja, koje uključuje inicijalno odobrenje lijeka i sve izmjene i proširenja odobrenja, svaku dodatnu jačinu, farmaceutski oblik, puteve primjene, vrste i veličine pakiranja koji mogu biti odobreni odvojenim postupcima i imati različiti naziv lijek, a koji su dani nositelju odobrenja iz inicijalnog postupka. Period zaštite podataka računa se od vremena davanja prvog odobrenja u skladu s pravnom stečevinom Europske unije (34, 35).

Nositelj odobrenja ne smije staviti u promet generički lijek deset godina od datuma prvog odobrenja za stavljanje referentnog lijeka u promet. Razdoblje od deset godina može se produžiti na najviše jedanaest godina ako je u prvih osam godina desetogodišnjeg razdoblja zaštite nositelju odobrenja referentnog lijeka odobrena jedna ili više novih terapijskih indikacija, a za koje je znanstveno ocijenjeno da će iste ostvariti značajnu kliničku korist u usporedbi s postojećom primjenom lijeka (35).

3.4. Zahtjev za proizvodnju lijekova koji se primjenjuju udisanjem u pluća

3.4.1. Zahtjev kakvoće za djelatnu tvar

Za sve inhalacijske proizvode koji sadrže djelatnu tvar koja nije u otopini u bilo kojem trenutku tijekom proizvodnje, skladištenja ili upotrebe lijeka, specifikacija djelatne tvari treba uključivati određivanje raspodjele veličine čestica (najčešće laserskom difrakcijom) i trebaju se postaviti granice za njih. Postavljeni kriteriji trebali bi osigurati dosljednu raspodjelu veličine čestica u odnosu na postotak ukupnih čestica u danom rasponu veličine. Srednje, gornje i/ili niže granice veličine čestica trebaju biti dobro definirane. Kriteriji se postavljaju na temelju rezultata za serije koje su pokazale odgovarajuća svojstva u kliničkim ispitivanjima. Potrebno je dokazati da se veličina čestica ne razlikuje na serijama tijekom proizvodnje i roka valjanosti lijeka (36).

3.4.2. Razvoj gotovog lijeka

Farmaceutske studije za razvoj proizvoda provode se kako bi se dokazalo da farmaceutski oblik, formulacija, proizvodni proces, spremnik, mikrobiološka čistoća i upute za uporabu s odgovarajućom djelatnom tvari prikladni za primjenu u pluća te da odgovaraju propisanom zahtjevu kakvoće. Razvojna ispitivanja provode se na više od jedne serije kako bi se uzela u obzir varijabilnost serija. Za jednu jačinu lijeka i jednu vrstu spremnika, razvoj lijeka je dovoljno provesti na dvije serije lijeka. Za proizvode u kojima spremnik služe i za oslobađanje lijeka, trebaju se provoditi ispitivanja na više serija koja potvrđuju oslobađanje odgovarajuće pomoću dozirnog sustava. U razvoju više jačina i različitih spremnika, može se koristiti „bracketing and matrixing“ dizajn kako bi se smanjio broj uzoraka potrebnih za

testiranje. Treba se dostaviti izjava kojom se opravdava manji broj testiranja. Sva ispitivanja provedena tijekom razvoja ne moraju biti obuhvaćena zahtjevom kakvoće za provjeru kakvoće svake serije lijeka, već je dovoljno odgovarajućim ispitivanjima potvrditi svojstva odgovarajućeg farmaceutskog oblika koji se primjenjuje udisanjem u pluća (36).

Tablica 9. Farmaceutske razvojne studije za lijekove koji se primjenjuju udisanjem u pluća (prilagođeno prema literaturnom navodu 36).

*za suspenzije; **ako je konzervans prisutan

Razvoj proizvoda	Stlačeni inhalat	Prašak inhalata		Pripravci za atomizator		Nestlačeni inhalat
		Jedno dozirni	Više dozirni	Jedno dozirni	Više dozirni	
Fizičke karakteristike	+	+	+	+	+	+
Najmanji volumen punjenja	+	+	+	+	+	+
Tvari koje mogu prijeći iz spremnika u normalnim i stresnim uvjetima	+	-	-	+	+	+
Ujednačenost doznih jedinica i mase finih čestica u roku trajanja lijeka u spremniku	+	+	+	-	-	+
Ujednačenost doznih jedinica i mase finih čestica u ovisnosti o snazi udaha pacijenta	-	+	+	-	-	-
Masa finih čestica kada se koristi komora	+	-	-	-	-	-
Masa finih čestica u pojedinačnoj dozi	+	+	+	-	-	+
Raspodjela veličine čestica/ kapljica	+	+	+	+	+	+
Masa istaloženog lijeka u aktivatoru spremnika i nastavku za usta	+	+	+	-	-	+
Ispitivanje brzine dostavljanja lijeka i ukupne mase dostavljenog lijeka	-	-	-	+	+	-
Protresanje spremnika	+	-	-	+	+	+

Zahtjevi za pripremu početnog i ponovnog korištenja spremnika	+	-	-	-	-	+
Čišćenje spremnika	+	+	+	-	-	+
Svojstva lijeka na niskim temperaturama	+	-	-	-	-	-
Svojstva lijeka u temperaturnim ciklusima	+	-	-	-	-	+
Utjecaj vlage	+	+	+	-	-	-
Robusnost spremnika	+	+	+	-	-	+
Razvoj sustava za oslobađanje lijeka	+	+	+	+	+	+
Učinkovitost konzervansa	-	-	-	++	++	++
Kompatibilnost	-	-	-	+	+	-

Formulacija proizvoda treba obuhvatiti koncentraciju djelatne tvari u formulaciji, količini lijeka u spremniku i propisanu oslobođenu dozu lijeka. Proizvodni proces lijeka, uključujući sve postupke punjenja i pakiranja, treba opisati za svaku jačinu i svaki spremnik. Proces proizvodnje za sve proizvode treba validirati kako bi se osigurala ujednačenost formulacije tijekom procesa punjenja te uključiti kontrole koje osiguravaju da su svi spremnici imaju odgovarajućem volumenu punjenja ili masu punjenja te da je svaki spremnik ispravan (36).

Pored uobičajenih farmakopejskih zahtjeva, treba uključiti u zahtjev kakvoće dodatna ispitivanja za karakterizaciju pomoćnih tvari koji su bitni za postizanje odgovarajućih svojstava lijeka. Primjerice, za prašak inhalata, test veličine čestica u više točaka treba biti uključeni za pomoćne tvar (npr. laktozu) koji se propisuje na temelju podataka dobivenih za serije lijeka koje su korištene u kliničkim ispitivanjima ili *in vitro* ispitivanjima. Kontrola drugih fizičkih parametara koje nije lako rutinski ispitati, a bitni su za svojstva lijeka, mora validirati proizvođač pomoćne tvari. Ako se koristi ista pomoćna tvar drugog proizvođača potrebno je provesti odgovarajuća *in vitro* ispitivanja kako bi se usporedile pomoćne tvari različitih dobavljača. Treba provesti kontrolu mikrobiološke čistoće pomoćnih tvari ili dostaviti obrazloženje zašto se ne provode rutinski mikrobiološki testovi kontrole kvalitete (36).

Pomoćne tvari koje su već u dugoj upotrebi i imaju poznatu primjenu u inhalacijskim proizvodima i opisane su u prihvaćenim farmakopejskim monografijama, mogu se koristiti bez davanja sigurnosnih podataka za tu pomoćnu tvar, pod uvjetom da su korištene dozvoljenim količinama za taj put primjene. Za bilo koju drugu pomoćnu tvar koja nema poznatu primjenu u navedenim formulacijama mora se dokazati sigurnost primjene (36).

Pomoćne tvari koje nisu opisane u farmakopeji, potrebno je priložiti dokaze za sigurnost primjene lijeka u pluća, a zahtjev kakvoće propisati na temelju rezultata za serije s kojima su provedena klinička ispitivanja. Treba također navesti tko je proizvođač pomoćne tvari (36).

3.5. Ključni koraci u osiguranju kakvoće lijekova koji se primjenjuju udisanjem u pluća

Kakvoća lijeka ispituje se prema zahtjevu kakvoće kojeg čine popis ispitivanih parametara, reference na metode ispitivanja i kriteriji prihvatljivosti za pojedini parametar. Zahtjev kakvoće postavlja niz kriterija koje lijek treba ispuniti da bi se smatrao prihvatljivim za upotrebu. Međunarodna konferencija o usklađivanju tehničkih zahtjeva za lijekove (engl. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ICH) propisuje koje parametre je potrebno ispitivati u postupku provjere kakvoće lijeka. Smjernicom EMEA „Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products“ propisana su specifična ispitivanja koje je potrebno provoditi tijekom provjere kakvoće lijekova koji se primjenjuju udisanjem u pluća. Nisu sva specifična ispitivanja propisana za sve farmaceutske oblike za primjenu lijeka u dišne putove. Osim specifičnih ispitivanja, u zahtjevu kakvoće za lijek potrebno je propisati standardna ispitivanja u skladu sa smjernicom ICH Q6A kao što su identifikacija, razgradni produkti, pH. Prihvatljive granice trebaju se postaviti na temelju rezultata ispitivanja serija koje su pokazale prihvatljivu učinkovitost u kliničkim ispitivanjima. Također se treba uzeti u obzir način primjene, podaci o proizvodnom procesu i stabilnosti. Nadalje, različita ispitivanja i granice mogu se primjenjivati pri puštanju serije u promet i u roku trajanja; razlike trebaju biti jasno opisane i opravdane. Zahtjevi kakvoće su standardi kvalitete, koje postavlja i obrazlaže proizvođač lijeka, a koje

odobravaju regulatorna tijela. Uz zahtjev kakvoće proizvođač prilaže obrazloženje zahtjeva kakvoće za svaki pojedini parametar i njihove kriterije prihvatljivosti (36, 37).

Tablica 10. Zahtjev kakvoće gotovog lijeka koji se primjenjuje udisanjem u pluća (prilagođeno prema literaturnom navodu 36).

*za suspenzije; ** za sterilne pripravke; ***ako u sastavu ima konzervansa

Zahtjev kakvoće	Stlačeni inhalat	Prašak inhalata		Pripravci atomizator		Nestlačeni inhalat
		Jedno dozirni	Više dozirni	Jedno dozirni	Više dozirni	
Opis	+	+	+	+	+	+
Sadržaj	+	+	+	+	+	+
Sadržaj vode	+	+	+	-	-	-
Prosječna oslobođena doza	+	+	+	-	-	+
Ujednačenost oslobođenih doza	+	+	+	-	-	+
Ujednačenost sadržaja/ ujednačenost doznih jedinica	-	-	-	+	+	-
Masa sitnih čestica	+	+	+	+	+	+
Propusnost ventila	+	-	-	-	-	-
Mikrobiološka čistoća	+	+	+	+	+	+
Sterilnost	-	-	-	+	-	-
Puštanje tvari iz spremnika u lijeka	+	-	-	+	+	+
Sadržaj konzervansa	-	-	-	+	+	+
Broj aktivaciju po spremniku	+	+	-	-	-	+

- Opis (engl. description) izgleda lijeka i svih dijelova spremnika uključujući sustav za oslobađanje doze npr. aktivator je potrebno navesti. Kod pripravaka za atomizator, potrebno je opisati primarni spremnik u kojem se nalazi tekućina (npr. prozirna LDPE ampula).
- Sadržaj (engl. assay) djelatne tvari je potrebno izraziti na jedinicu mase ili volumena kod višedoznih pripravaka odnosno na jedinicu mase jedne doze kod jednodoznih pripravaka.
- Sadržaj vlage (engl. moisture content) se propisuje s granicom koja je postavljena na temelju rezultata ispitivanja stabilnosti. Ukoliko se rezultati za sadržaj vlage u lijeku ne mijenja tijekom ispitivanja stabilnosti, odnosno ako promjene ne utječu na druga svojstva lijeka, navedeno ispitivanje je moguće izostaviti iz zahtjeva kakvoće za lijek uz obrazloženje.
- Prosječna oslobođena doza (engl. mean delivery dose) označava količinu djelatne tvari koja se oslobodi jednom aktivacijom iz spremnika, a izračunava se iz rezultata za ujednačenost prosječnih oslobođenih doza uključujući potrebnu korekciju količine po dozi na količinu po aktivaciji. Prihvatljive granice su $\pm 15\%$ od propisane doze lijeka.
- Ujednačenost oslobođenih doza (engl. delivered dose uniformity) ispituje se propisanom farmakopejskom metodom ili zamjenjivom prikladnom validiranom metodom. Granice moraju biti propisane u skladu s granicama u farmakopeji uzimajući u obzir varijabilnost metode unutar jednog spremnika i između više spremnika. Za formulacije lijeka koje su u obliku otopina, ujednačenost mase otopine u jednoj aktivaciji spremnika opravdano je provoditi umjesto ispitivanja ujednačenosti sadržaja u oslobođenoj dozi lijeka uz odgovarajuće obrazloženje.
- Ujednačenost sadržaja / ujednačenost doznih jedinica (engl. content uniformity / uniformity of dosage units) provodi se na uzorcima lijeka u količini koja se uzima iz spremnika u skladu s načinom opisanom u Sažetku opisa svojstava lijeka i Uputi o lijeku. Granice moraju biti postavljene u skladu s farmakopejskim zahtjevom. Za

formulacije lijeka koje su u obliku otopina, ujednačenost mase otopine u jednoj dozi opravdano je provoditi umjesto ispitivanja ujednačenosti sadržaja uz odgovarajuće obrazloženje.

- Masa sitnih čestica (engl. fine particle mass) se ispituje farmakopejskom metodom koristeći validirani uređaj impactor s više odjeljaka ili impinger. Smatra se prihvatljivim propisati donju i gornju granicu na temelju rezultata dobivenih za raspodjelu veličine čestica manjih od 5 μm koje su se istaložile u pojedinom odjeljku uređaja. Rezultate je bolje izražavati na masu lijeka nego postotak ispuštene doze. Dodatni pristup koji je prihvatljiv je masa lijeka po grupiranim odjeljcima odnosno propisana granica za srednji maseni aerodinamični promjer čestica (engl. mass median aerodynamic diameter; MMAD) i geometrijsko standardno odstupanje (engl. geometric standard deviation) ukoliko ispitivanje mase sitnih čestica nije dovoljno da potpuno karakterizira raspodjelu veličine čestica terapijske doze. Ispitivanje čestica koje su veće od 5 μm važno je zbog određivanja terapijskog indeksa lijeka. U svim navedenim slučajevima, granice moraju biti kvalificirane rezultatima za masu sitnih čestica dobivenim za serije lijeka koje su korištene u kliničkim ili *in vitro* ispitivanjima. Rezultat treba izraziti po dozi ili po aktivaciji.
- Propusnost ventila (engl. leak rate) mora se propisati zahtjevom kakvoće za stlačene inhalate.
- Mikrobiološka čistoća (engl. microbial / microbiological limits) mora se provoditi metodom propisanom u važećoj farmakopeji.
- Sterilnost (eng. sterility) provodi se kod sterilnih farmaceutskih oblika koji se primjenjuju udisanjem u pluća u skladu s metodom propisanom u farmakopeji.
- Za tvari koje mogu u normalnim uvjetima iz spremnika prijeći u lijek (engl. leachables) potrebno je propisati zahtjev s granicama koje su u skladu s podacima iz razvoja lijeka te uzeti u obzir sigurnost primjene.
- Sadržaj konzervansa (engl. preservative content) je potrebno određivati kod lijekova koji sadrže konzervanse.

- Broj aktivacija po spremniku (engl. number of actuations per container) je potrebno propisati u skladu s najmanjim deklariranim brojem aktivacija spremnika (36).

3.5.1. Primarni spremnik sa sustavom za oslobađanje lijeka

Uz zahtjev za kakvoću spremnika i standardna ispitivanja (identifikacija, dimenzije) potrebno je propisati ispitivanja koja potvrđuju oslobađanje propisane količine lijeka preko sustava ili uređaja za primjenu lijeka npr. za spremnik sa stlačenim inhalatom potrebno je propisati masu lijeka koja se oslobodi jednim potiskom aktivatora te duljinu i promjer otvora aktivatora. Potrebno je priložiti podatke o sastavu svih dijelova spremnika uključujući potvrdu da odgovaraju farmakopejskim ili drugim propisanim standardima. Za dodatno obložene spremnike ili ventile potrebno je priložiti podatke o sastavu tvari za oblaganje i postupku oblaganja. Za tvari koje nisu opisane u farmakopeji potrebno je dostaviti dodatne podatke (36).

3.5.2. Stabilnost farmaceutskih oblika za primjenu lijeka u dišne putove

Za ispitivanje stabilnosti farmaceutskih oblika koji se primjenjuju udisanjem u pluća potrebno je propisati parametre koji mogu utjecati na promjenu svojstava lijeka tijekom čuvanja lijeka na različitim temperaturama. Potrebno je pratiti gubitak mase. Ukoliko bi se svojstva lijeka mogla izmijeniti ako se spremnik s lijekom čuva u različitim položajima, stabilnost je potrebno ispitati i u različitim položajima. Kod lijekova čiji je spremnik dodatno zaštićen od vlage ili svjetla odgovarajućim omotom treba provesti ispitivanje stabilnosti nakon vađenja spremnika iz omota i propisati odgovarajući rok valjanosti lijeka u primjeni. Navedeno ispitivanje provodi se na kraju predviđenog roka valjanosti lijeka za omotani spremnik (36).

3.6. Neklinička ispitivanja lijekova koji se primjenjuju udisanjem u pluća

Cilj nekliničkih ispitivanja je karakterizacija toksičnih učinaka lijeka s obzirom na djelovanje na ciljane organe, na dozu koja se koristi i na trajanje izloženosti lijeku. Podaci dobiveni u nekliničkim ispitivanjima koriste se za odabir početne doze i raspona doze u kliničkim ispitivanjima, kao i za identifikaciju parametara koje je potrebno promatrati u kliničkim ispitivanjima. Neklinička sigurnosna ispitivanja trebaju biti prikladna za karakterizaciju mogućih nuspojava koje se mogu javiti u uvjetima kliničkih ispitivanja. Podaci o provedenim nekliničkim ispitivanjima navedeni su u Modulu 4 (i pripadajućim dijelovima Modula 2 koji sadrže izvješća i sažetke o nekliničkim ispitivanjima), a sadrže rezultate farmakoloških, farmakokinetičkih i toksikoloških ispitivanja (38).

Farmakološka ispitivanja dio su nekliničkog ispitivanja lijeka, no nema jedinstvenih pravila provođenja ispitivanja u svijetu, ciljeva i preporuka kako dizajnirati i provesti farmakološka ispitivanja. Odabir i dizajn ispitivanja ovise o svojstvima i načinu primjene lijeka. Farmakološka ispitivanja dijele se u tri kategorije: primarna farmakodinamička ispitivanja, sekundarna farmakodinamička ispitivanja i sigurnosna farmakološka ispitivanja. Sigurnosna farmakološka ispitivanja definiraju se kao ona ispitivanja koje istražuju potencijalne farmakodinamičke učinke lijeka na fiziološke funkcije, ovisno o izloženosti lijeku unutar terapijskog raspona i iznad njega. Ciljevi sigurnosnih farmakoloških ispitivanja su: identifikacija nepoželjnih farmakodinamičkih svojstava lijeka koja mogu utjecati na sigurnost; procjena štetnih farmakodinamičkih i/ili farmakokinetičkih učinaka lijeka; istraživanje mehanizma promatranih i/ili mogućih štetnih farmakodinamičkih učinaka (39).

U odabiru modela ispitivanja potrebno je razmotriti koje korisne informacije može pružiti odabrani model. Kao modeli ispitivanja mogu se koristiti različiti *in vivo*, *ex vivo* i *in vitro* modeli. *In vivo* modeli uključuju različite životinjske vrste, dok *ex vivo* i *in vitro* modeli uključuju izolirane organe i tkiva, stanične kulture, dijelove stanica, substanične organele,

receptore, ionske kanale, transportere i enzime. Svrha sigurnosnih farmakoloških ispitivanja je istražiti utjecaj ispitivanog uzorka na vitalne funkcije, odnosno na kardiovaskularni, respiratorni i centralni živčani sustav. Sigurnosna farmakološka ispitivanja u nekim slučajevima nisu potrebna, kao na primjer kod lijekova koji se primjenjuju lokalno ili kod tvari koje su već ranije dobro karakterizirane (39).

Neklinička ispitivanja podijeljene su na tri dijela: istraživanje farmakodinamičkih učinaka lijeka (primarna i sekundarna farmakodinamika i sigurnosna farmakologija), istraživanje djelovanja lijeka u organizmu (farmakokinetika; apsorpcija, raspodjela, metabolizam i izlučivanje lijeka) i istraživanja koja potvrđuju da lijek ne predstavlja potencijalan nepovoljan sigurnosni rizik (toksikologija). Svrha toksikoloških ispitivanja je neklinička procjena sigurnosti kroz karakterizaciju toksičnih učinaka, s obzirom na vrstu toksičnosti, ovisnost o dozi, trajanje izloženosti lijeku i potencijalnu reverzibilnost. Dobivene informacije važne su kako bi se procijenila početna doza za klinička ispitivanja i za identifikaciju parametara koje je potrebno motriti zbog potencijalnih neželjenih učinaka (40).

Sigurnosna ispitivanja obuhvaćaju: sigurnosna farmakološka ispitivanja, ispitivanja akutne toksičnosti, ispitivanja kronične toksičnosti, ispitivanja genotoksičnosti, ispitivanja kancerogenosti, ispitivanja reproduktivne toksičnosti, specijalna ispitivanja toksičnosti (imunotoksičnost, lokalna tolerancija, utjecaj na okoliš). Nekliničko ispitivanje treba biti osmišljeno tako da se prava odluka donese što je ranije moguće kako bi se zaustavio razvoj lijeka što prije. Toksikološka ispitivanja najbolje je započeti s onim ispitivanjima koja će u kratkom vremenu dati važne informacije. Neklinička lokalna ispitivanja provode se kako bi se pokazalo kako lijek, odnosno djelatna tvar i pomoćne tvari, nakon primjene djeluju na mjesto kontakta. Neklinička ispitivanja moraju biti dizajnirana tako da razlikuju fizičke posljedice primjene lijeka od fizičko kemijskih promjena uslijed lokalnih toksikoloških ili farmakodinamičkih učinaka lijeka (40).

Životinje koje se koriste u znanstvene svrhe kad god je to moguće umjesto postupka na životinjama trebalo bi koristiti znanstveno zadovoljavajuću metodu ili strategiju ispitivanja, koja ne uključuje korištenje živih životinja. Pri odabiru metoda stoga bi trebala biti odabrana ona kojom se mogu osigurati optimalni rezultati i trebalo bi koristiti najmanji broj životinja koji će donijeti pouzdane rezultate. Prije provođenja nekliničkih ispitivanja preporučuje se pristup 3R ispitivanja (engl. Replacement, Reduction and Refinement/Načelo zamjene, smanjenja i poboljšanja) s ciljem da se zamijene ispitivanja na životinjama drugim odgovarajućim metodama. Ako se lokalna ispitivanja tolerancije na životinjama moraju provesti zbog puta primjene lijeka, preporuča se da se uključe u opća ispitivanja toksičnosti, a ne da se provode kao samostalna ispitivanja (41, 42).

3.6. Klinička ispitivanja lijekova koji se primjenjuju udisanjem u pluća

Klinička ispitivanja provode se kako bi se ispitala djelotvornost i sigurnost lijeka. Klinička ispitivanja trebaju se temeljiti na rezultatima adekvatnih podataka o sigurnosti dobivenih u prijašnjim kliničkim ispitivanjima, kao i na podacima dobivenim u nekliničkim ispitivanjima (38).

Prema EMA-inoj smjernici *Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents* (CPMP/EWP/239/95 final), lijekovi koji se primjenjuju lokalno definiraju se kao pripravci za koje se pretpostavlja da učinak ostvaruju na mjestu primjene, a sistemski učinak, ako ga imaju, smatra se nepoželjnim, a u lijekove s lokalnim učinkom spadaju lijekovi za koji se primjenjuju udisanjem u pluća. Kod lijekova izmjena u formulaciji ili farmaceutskom obliku može imati utjecaj na djelotvornost i/ili sigurnost proizvoda. Niti jedan od lijekova sa lokalnim učinkom ne može se smatrati sličnim referentnom lijeku, ali cjeloviti toksikološki i klinički podaci obično nisu potrebni. Stoga se odobrenje za lijekove s lokalnim učinkom daje prema skraćenom postupku, koji se smatra hibridnom aplikacijom. U dokumentaciji koja se dostavlja za postupak davanja odobrenja,

mora se priložiti objašnjenje stručnjaka o nedostatak toksikoloških i kliničkih podataka. U slučaju skraćenog postupka za lijekove koji djeluju lokalno, kao i u slučaju lijekova sa sistemskim učinkom, potrebno je dokazati da je generički lijek (ili reformulirani lijek u slučaju izmjene u dokumentaciji o lijeku) terapijski ekvivalentan već odobrenom lijeku. Potrebno je dokazati da su oba proizvoda ekvivalentna s obzirom na djelotvornost i sigurnosti primjene, tako da se podaci dobiveni za referentni lijek, odnosno lijek kojem je odobrenje za puštanje u promet dano na temelju cjelovite dokumentacije, mogu primijeniti i na generički/hibridni lijek (43).

Smjernica *Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents* (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1) navodi slučajeve kada je prilikom razvoja lijeka i podnošenja zahtjeva za davanje odobrenja za europsko tržište, potrebno dostaviti podatke o provedenim kliničkim ispitivanjima farmaceutskih oblika za primjenu lijeka u dišne putove, a koji se koriste za lokalno liječenje bolesti pluća. Izostavljanje kliničkih ispitivanja je opravdano u slučaju kada hibridni lijek u usporedbi s referentnim lijekom zadovolji sva propisana *in vitro* ispitivanja, a to su sljedeća:

- Lijek sadrži istu djelatnu tvar kao referentni lijek (npr. ista sol, ester, hidrat ili solvat)
- Farmaceutski oblik lijeka je identičan (npr. stlačeni inhalat, nestlačeni inhalat ili prašak inhalata)
- Ukoliko je djelatna tvar u krutom stanju (prašak ili suspenzija) potrebno je dokazati da različita kristalna struktura i/ili polimorfni oblik djelatne tvari ne utječe na otapanje tvari, fizičko-kemijska svojstva lijeka niti ponašanje čestica aerosola
- Bilo koja izmjena u kvalitativnom ili kvantitativnom sastavu pomoćnih tvari ne smije utjecati na svojstva lijeka (npr. ujednačenost oslobođene doze), ponašanje čestica aerosola (higroskopiju, dinamiku i geometriju raspršenog oblaka čestica) ili utjecati na ponašanje bolesnika prilikom udisanja doze lijeka (npr. osjećaj hlađenja)

- Bilo koja izmjena u kvalitativnom ili kvantitativnom sastavu pomoćnih tvari ne smije utjecati na sigurnost primjene lijeka
- Volumen lijeka udahnut preko uređaja za inhalaciju smije odstupati od referenta za najviše $\pm 15\%$ kako bi se osiguralo dostavljanje odgovarajuće količine djelatne tvari u pluća
- Rukovanje uređajem za inhalaciju koji se primjenjuje za hibridni lijek i referentni lijek mora biti slično kako bi se oslobodila propisana količina djelatne tvari
- Uređaj za inhalaciju ima jednaki otpor na protok zraka (dozvoljeno odstupanje $\pm 15\%$)
- Ciljna oslobođena doza mora biti jednaka (dozvoljeno odstupanje $\pm 15\%$) (44).

Ukoliko dobiveni rezultati za hibridni lijek ne odgovaraju propisanim zahtjevima, potrebno je provesti klinička ispitivanja koja uključuju farmakokinetička i farmakodinamička ispitivanja kako bi se potvrdila farmaceutska ekvivalencija referentnom lijeku (44).

Navedena *in vitro* ispitivanja je potrebno provesti odobrenom metodom za ispitivanje raspodjele čestica na uređaju impaktoru. Podaci moraju sadržavati rezultate za svaki pojedini odjeljak karakterističan za određenu veličinu čestica odnosno rezultate za grupirane u razrede kojih mora biti najmanje 4 (uz odgovarajuće obrazloženje proizvođača). Ispitivanje se provodi korištenjem tri različite jačine protoka zraka u rasponu od 10% do 90%. Rezultate je potrebno priložiti za najmanje tri uzastopne serije hibridnog lijeka i tri serije referentnog lijeka (44).

Djelotvornost i sigurnost lijeka ovisi o količini djelatne tvari koja se odloži u pluća. Osim toga, na sigurnost će utjecati i brzina i opseg sistemske apsorpcije kroz gastrointestinalni sustav (npr. ako se proguta jedan dio lijeka). Stoga bi se *in vitro* usporedba trebala provesti za razrede koji se odnose na masu finih čestica kao i za gornje razrede impaktora koji su relevantni za *in vivo* djelotvornost i sigurnost lijeka (44).

Farmakokinetička studija može se koristiti za određivanje odlaganja čestica u pluća, ali može također istražiti sistemske sigurnost. U istraživanju sistemske sigurnosti ukupna sistemska

izloženost mora se mjeriti u ciljanoj populaciji bolesnika pa stoga studija mora uključivati mjerenje količine djelatne tvari apsorbirane kroz pluća i gastrointestinalni trakt. Međutim, moguće je da tvari koje imaju neznatnu gastrointestinalnu apsorpciju, da farmakokinetička studija dizajnirana za procjenu odlaganja čestica u pluća bude dovoljna za procjenu terapijske ekvivalencije (44).

Terapijska ekvivalentnost je definirana kao jednaka učinkovitost i sigurnost kada se novi lijek koji se primjenjuje udisanjem u pluća i za koji se traži odobrenje za stavljanje lijeka u promet uspoređuje s odgovarajućim referentnim lijekom. Terapijska ekvivalentnost je potrebno dokazati kroz odgovarajuća klinička ispitivanja ako ekvivalentnost nije dokazana u skladu s *in vitro* zahtjevima te ako nije dokazana sistemske sigurnosti i odlaganje čestica u pluća kroz farmakokinetičke studije (44).

Za lijekove s fiksnom dozom više poznatih djelatnih tvari, gdje kombinacija djelatnih tvari već postoji na tržištu i za koju postoji referentni proizvod, terapijsku ekvivalentnost treba dokazati za svaku djelatnu tvar kombiniranog proizvoda s fiksnom dozom, a dizajn studije ovisit će o djelatnim tvarima u kombinaciji. Za nove fiksne kombinacije bez odobrenog referentnog proizvoda s tom fiksnom kombinacijom nužno je uključiti dodatno u studiju, u kojoj bi skupina bolesnika primila istu (ili veću) pojedinačnu dozu djelatne tvari kao u fiksnoj kombinaciji. Potrebno je dostaviti cjelovitu dokumentaciju za nove fiksne kombinacije djelatnih tvari (44, 45).

4. RASPRAVA

Farmaceutski oblici za primjenu lijeka udisanjem u pluća koji se koriste za liječenje astme i kronične opstruktivne bolesti pluća dostupni su više od 50 godina na tržištu. Prednost ovih lijekova je način primjene, izravno u donje dišne putove gdje djelatna tvar ima učinak u relativno niskim dozama, dok je u isto vrijeme sustavna primjena lijeka minimalna čime su smanjene moguće nuspojave lijeka. U usporedbi s lijekovima za pareneteralnu ili za oralnu primjenu, primjenom lijekova udisanjem u pluća izbjegava se metabolizam prvog prolaza kroz jetru, osigurava se djelovanje lijeka na mjestu upale, te se izbjegavaju sistemske nuspojave.

Lijekovi koji se primjenjuju udisanjem u pluća dijele se u tri kategorije: stlačeni inhalati, prašci inhalata i pripravci za atomizator. Svi ovi lijekovi su kombinacija same formulacije lijeka i uređaja za inhaliranje. Formulacija lijeka je dizajnirana da pruži namijenjenu učinkovitost pacijentu, da postigne svoj cilj i da bude kompatibilna s inhalatorom. Inhalator mora pružiti dosljednu dozu sadržaja uz odgovarajuću aerodinamičku distribuciju čestica kako bi se osigurala dostava lijeka u pluća. Dobro dizajniran inhalator mora uzeti u obzir upotrebljivost za pacijenta u smislu da inhalator ne bude robustan, da bude jednostavan za korištenje, prenosiv i prikladan za sve uzraste. Svaki tip inhalatora ima posebnu formulaciju lijeka i kliničke prednosti. Dostavljanje lijeka u pluća ovisi fizičko-kemijskim svojstvima djelatne tvari i formulaciji lijeka (oblik, veličina čestica i gustoća), uređaju za dostavu lijeka koji omogućava oslobađanje propisane doze lijeka i načinu primjene od strane bolesnika što ovisi o tehnici disanja i kliničkom statusu bolesnika.

Farmaceutske studije za razvoj proizvoda provode se kako bi se dokazalo da farmaceutski oblik, formulacija, proizvodni proces, spremnik, mikrobiološka čistoća i upute za uporabu s odgovarajućom djelatnom tvari prikladni za primjenu u pluća te da odgovaraju propisanom zahtjevu kakvoće. Proizvodni postupak treba omogućiti definiranje odgovarajućeg zahtjeva kakvoće kako bi se osigurala kakvoća gotovog lijeka. Kakvoća lijeka, njegove fizičko-kemijske značajke i stabilnost provjeravaju se sukladno zahtjevu provjere kakvoće za vrijeme

pretformulacijskih ispitivanja, u postupku uvećanja mjerila proizvodnje, u postupku proizvodnje lijeka, za vrijeme pohrane i korištenja lijeka. Zahtjevi kakvoće polaznih sirovina, djelatnih tvari, *in-process* zahtjevi kakvoće i zahtjevi kakvoće lijeka samo su dio strategije kojom se kontrolira kakvoća lijeka. Kakvoća lijeka ispituje se prema zahtjevu kakvoće kojeg čine popis ispitivanih parametara, reference na metode ispitivanja i kriteriji prihvatljivosti za pojedini parametar. Zahtjev kakvoće postavlja niz kriterija koje lijek treba ispuniti da bi se smatrao prihvatljivim za upotrebu. Također uz zahtjev za kakvoću spremnika i standardna ispitivanja (identifikacija, dimenzije) potrebno je propisati ispitivanja koja potvrđuju oslobađanje propisane količine lijeka preko sustava ili uređaja za primjenu lijeka. Za ispitivanje stabilnosti farmaceutskih oblika koji se primjenjuju udisanjem u pluća potrebno je propisati parametre koji mogu utjecati na promjenu svojstava lijeka tijekom čuvanja lijeka na različitim temperaturama. Potrebno je pratiti gubitak mase, stabilnost je potrebno ispitati i u različitim položajima, treba provesti ispitivanje stabilnosti nakon vađenja spremnika iz omota i propisati odgovarajući rok valjanosti lijeka u primjeni.

Regulatorni zahtjevi u EU propisani su Direktivom 2001/83/EC, prema kojoj je u slučaju nove djelatne tvari, zakonska osnova za davanje odobrenja Article 8(3) Direktive 2001/83/EC, koji odgovara čl. 26. Zakona o lijekovima (Narodne novine br. 76/13 i 90/14; cjelovita dokumentacija o lijeku). Kod generičkog lijeka koji se primjenjuje udisanjem u pluća zakonska osnova za davanje odobrenja je Article 10(3) Direktive 2001/83/EC, koji odgovara čl. 32. Zakona o lijekovima (Narodne novine br. 76/13 i 90/14; hibridna aplikacija). Najveći izazov u razvoju generičkih lijekova je dokazivanje terapijske ekvivalencije. S obzirom na put primjene i mehanizam djelovanja uobičajene metode za određivanje bioekvivalencije mjerenjem koncentracije djelatne tvari u krvi nisu primjenjive. Potrebno je dokazati da su oba proizvoda ekvivalentna s obzirom na djelotvornost i sigurnosti primjene, tako da se podaci dobiveni za referentni lijek, odnosno lijek kojem je odobrenje za puštanje u promet dano na temelju cjelovite dokumentacije, mogu primijeniti i na generički/hibridni lijek. Izostavljanje kliničkih ispitivanja je opravdano u slučaju kada hibridni lijek u usporedbi s referentnim

lijekom zadovolji sva propisana *in vitro* ispitivanja prema važećim smjernicama za lijekove koji se primjenjuju udisanjem u pluća.

Cilj nekliničkih ispitivanja je karakterizacija toksičnih učinaka lijeka s obzirom na djelovanje na ciljane organe, na dozu koja se koristi i na trajanje izloženosti lijeku. Podaci dobiveni u nekliničkim ispitivanjima koriste se za odabir početne doze i raspona doze u kliničkim ispitivanjima, kao i za identifikaciju parametara koje je potrebno promatrati u kliničkim ispitivanjima. Neklinička sigurnosna ispitivanja trebaju biti prikladna za karakterizaciju mogućih nuspojava koje se mogu javiti u uvjetima kliničkih ispitivanja. Neklinička ispitivanja podijeljene su na tri dijela: istraživanje farmakodinamičkih učinaka lijeka (primarna i sekundarna farmakodinamika i sigurnosna farmakologija), istraživanje djelovanja lijeka u organizmu (farmakokinetika; apsorpcija, raspodjela, metabolizam i izlučivanje lijeka) i istraživanja koja potvrđuju da lijek ne predstavlja potencijalan nepovoljan sigurnosni rizik (toksikologija).

Klinička ispitivanja provode se kako bi se ispitala djelotvornost i sigurnost lijeka. Klinička ispitivanja trebaju se temeljiti na rezultatima adekvatnih podataka o sigurnosti dobivenih u prijašnjim kliničkim ispitivanjima, kao i na podacima dobivenim u nekliničkim ispitivanjima. Smjernice važeće za lijekove koji se primjenjuju udisanjem u pluća navode slučajeve kada je prilikom razvoja lijeka i podnošenja zahtjeva za davanje odobrenja potrebno dostaviti podatke o provedenim kliničkim ispitivanjima farmaceutskih oblika za primjenu lijeka u dišne putove, a koji se koriste za lokalno liječenje bolesti pluća te kada je izostavljanje kliničkih ispitivanja opravdano, u slučaju kada hibridni lijek u usporedbi s referentnim lijekom zadovolji sva propisana *in vitro* ispitivanja.

5. ZAKLUČAK

Prednost lijekova koji se primjenjuju udisanjem u pluća je način primjene, izravno u donje dišne putove gdje djelatna tvar ima učinak u relativno niskim dozama, dok je u isto vrijeme sustavna primjena lijeka minimalna čime su smanjene moguće nuspojave lijeka jer se izbjegava metabolizam prvog prolaza kroz jetru i osigurava djelovanje lijeka na mjestu upale.

Zahtjev za davanje odobrenja za lijekove koji se primjenjuju udisanjem u pluća u Europskoj uniji može biti podnesen prema Article 8(3) Direktive 2001/83/EC (cjelovita dokumentacija) ili prema Article 10(3) Direktive 2001/83/EC (hibridna aplikacija). Najveći izazov u razvoju generičkih/hibridnih lijekova koji se primjenjuju udisanjem u pluća je dokazivanje terapijske ekvivalencije. Terapijsku ekvivalentnost je potrebno dokazati kroz odgovarajuća klinička ispitivanja ako ekvivalentnost nije dokazana u skladu s *in vitro* zahtjevima te ako nije dokazana sistemska sigurnost i odlaganje čestica u pluća kroz farmakokinetičke studije. Klinička ispitivanja provode se kako bi se ispitala djelotvornost i sigurnost lijeka te se trebaju temeljiti na rezultatima o sigurnosti dobivenih u prijašnjim kliničkim ispitivanjima, kao i na podacima dobivenim u nekliničkim ispitivanjima. Izostavljanje kliničkih ispitivanja je opravdano u slučaju kada hibridni lijek koji se primjenjuje udisanjem u pluća u usporedbi s referentnim lijekom zadovolji sva propisana *in vitro* ispitivanja.

6. LITERATURA

1. Al-Numani D, Colucci P, Ducharme PM. Rethinking bioequivalence and equivalence requirements of orally inhaled drug products. Asian journal of pharmaceutical sciences 2015; 1: 461–471
2. Yanagisawa S, Itchinose M. Definition and diagnosis of asthma - COPD overlap (ACO). Allergology International 2018; 67: 172 - 178
3. Astma Centar: Liječenje astme. Available at: <http://www.astma.hr/lijecenje.aspx>. Accessed July 15, 2018
4. Lavorini F, Corrigan CJ, Barnes PJ i sur. On behalf of The Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). Retail sales of inhalation devices in European countries: So much for a global policy. Respir Med 2011;105:1099-1103.
5. Price D, Roche N, Virchow JC i sur. Device type and real-world effectiveness of asthma combination therapy: An observational study. Respir Med 2011;105:1457-1466.
6. EMA: About us. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000426.jsp&mid= Accessed July 15, 2018
7. MSD: Biologija pluća i dišnih putova. Available at: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/bolesti-pluca-i-disnih-putova/biologija-pluca-i-disnih-putova>. Accessed August 05, 2018.
8. Križan Z. Kompendij anatomije čovjeka III. Dio. Školska knjiga Zagreb; 1997, str. 26-36.
9. Atkins PJ. Dry powder inhalers: an overview. Respiratory Care 2005;50:1304-12.
10. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. U: Dišni sustav. Geber J urednik, Golden marketing – Tehnička knjiga, 2006, str. 340-351
11. Paranjpe M, Müller-Gaymann CC. Nanoparticle-Mediated Pulmonary Drug Delivery: A Review. Int J Mol Sci, 2014, 15, 5852-5873.
12. GINA Guidelines, 2015.

13. Tudorić N, Pavičić F: Astma. U: Interna medicina. Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B, Zagreb, Medicinska biblioteka; 2003, str. 714-721.
14. Bergman Marković B, Vrdoljak D, Bralić Lang V, Kranjčević K, Maltar Delija S. Astma. U: Najčešće bolesti pluća u obiteljskoj medicini. Bergman Marković B i sur., urednici, Zagreb, Alfa, 2012, str. 51-76.
15. MSD: Astma. Available at:
<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/bolesti-pluca-i-disnih-putova/opstruktivne-bolesti-disnih-putova/astma>. Accessed August 5, 2018.
16. MSD: Kronična opstruktivna plućna bolest. Available at:
<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/bolesti-pluca-i-disnih-putova/opstruktivne-bolesti-disnih-putova/kronicna-opstruktivna-plucna-bolest>. Accessed August 7, 2018
17. Pavičić F, Tudorić N: Kronična opstruktivna plućna bolest. U: Interna medicina. Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B, Zagreb, Medicinska biblioteka, 2003, str. 707-714.
18. GOLD Guidelines, 2016.
19. Ibrahim M, Verma R, Garcia-Contreras L. Inhalation drug delivery devices: technology update. Med Devices (Auckl) 2015;8:131-139.
20. European Medicines Agency (EMA): Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products, EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. Available at:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003568.pdf. Accessed August 14, 2018
21. Hou S, Wu J, Li X, Shu H. Practical, regulatory and clinical considerations for development of inhalation drug products. Asian journal of pharmaceutical sciences 2015; 10: 490–500
22. Drugs: How to use a metered dose inhaler. Available at:
<https://www.drugs.com/cg/how-to-use-a-metered-dose-inhaler.html>. Accessed August 14, 2018

23. Haidl P, Heindl S, Siemon K, Bernacka M, Cloes RM. Inhalation device requirements for patients' inhalation maneuvers. *Respiratory Medicine* 2016; 118: 65-75
24. Demoly P, Hagendoorn P, de Boer AH, Frijlink HW. The clinical relevance of dry powder inhaler performance for drug delivery. *Respiratory Medicine* 2014; 108: 1195-1203
25. Vukić Dugac A. The Appropriate Use of Inhalers and Asthma Control. *Medicus* 2013;22:25-31
26. El Hansy MHE, Boules ME, Mohamed AF i sur. Inhaled salbutamol dose delivered by jet nebulizer, vibrating mesh nebulizer and metered dose inhaler with spacer during invasive mechanical ventilation. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2017; 46:159-163.
27. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Postupak odobravanja lijeka. Available at:
<http://www.halmed.hr/Lijekovi/Informacije-o-lijekovima/Postupak-odobravanja-lijeka/>. Accessed August 17, 2018.
28. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Baza lijekova. Available at: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>. Accessed August 17, 2018.
29. Zakon o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13. i 90/14.).
30. Choi SH, Wang Y, Conti DS, Raney SG, Delvadia R, Leboeuf AA, Witzmann K. Generic drug device combination products: Regulatory and scientific considerations. *International Journal of Pharmaceutics* 2018; 544: 443-454.
31. European Commission (EC): The Notice to Applicants, Volume 2A Procedures for marketing authorisations, Chapter 1 Marketing Authorisation, December 2017. Available at:
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/vol2a_chap1_rev7_201712.pdf. Accessed August 21, 2018.

32. Heads of Medicines Agencies (HMA): MR Index, Spiriva RespiMat. Available at: <https://mri.cts-mrp.eu/Human/Product/Details/9684>. Accessed August 21, 2018.
33. Heads of Medicines Agencies (HMA): MR Index, Foster. Available at: <https://mri.cts-mrp.eu/Human/Product/Details/44899>. Accessed August 21, 2018.
34. European Medicines Agency (EMA): Procedural advice for users of the centralised procedure for generic/hybrid applications, EMEA/CHMP/225411/2006, 12.05.2017. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004018.pdf. Accessed August 21, 2018.
35. Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Narodne novine, br. 83/13.)
36. European Medicines Agency (EMA): Pharmaceutical quality of inhalation and nasal products, EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 21.06.2006. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003568.pdf. Accessed August 21, 2018.
37. European Medicines Agency (EMA): ICH Topic Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002823.pdf. Accessed August 22, 2018.
38. European Medicines Agency (EMA): ICH guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals. December, 2009, EMA/CPMP/ICH/286/1995. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002720.pdf, Accessed August 24, 2018.
39. European Medicines Agency (EMA): ICH Topic S 7 A, Note for guidance on safety pharmacology studies for human pharmaceuticals. June, 2001, CPMP/ICH/539/00. Available at:

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50000283_1.pdf, Accessed August 24, 2018.
40. WHO: Handbook on Non-clinical Safety Testing. Available at:
http://www.who.int/tdr/publications/documents/safety_handbook.pdf
Accessed August 24, 2018.
41. European Medicines Agency (EMA): Guideline on non-clinical local tolerance testing of medicinal products. October, 2015, EMA/CHMP/SWP/2145/2000 Rev. 1, Corr. 1*. Available at:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/11/WC50019732_1.pdf, Accessed August 24, 2018.
42. EUR-Lex: DIRECTIVE 2010/63/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on the protection of animals used for scientific purposes, 2010. Available at:
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32010L0063>.
Accessed August 24, 2018.
43. European Medicines Agency (EMA): Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents. November, 1995, CPMP/EWP/239/95 final, Available at:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50000368_7.pdf, Accessed August 29, 2018.
44. European Medicines Agency (EMA): Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents, January 2009, CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1, Available at:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50000350_4.pdf, Accessed August 29, 2018.

45. European Medicines Agency (EMA): Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products, March 2017, EMA/CHMP/158268/2017, Available at:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/03/WC500224836.pdf, Accessed August 29, 2018.

POPIS SKRAĆENICA

BE	Bioekvivalencija
CP	centralizirani postupak (engl. centralised procedure)
CTD	zajednički tehnički dokument (engl. common technical document)
DCP	decentralizirani postupak (engl. decentralized procedure)
DPI	inhaler suhog praška (engl. dry powder inhaler)
EMA	Europska agencija za lijekove (engl. European medicines agency)
HALMED	Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode
ICH	Međunarodna konferencija o usklađivanju tehničkih zahtjeva za lijekove (engl. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)
FEV1	volumen zraka izdahnut u prvoj sekundi; forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi
FEV1/FVC	Tiffeneau-ov indeks
FVC	forsirani vitalni kapacitet
GINA	Globalna inicijativa za astmu (Global Initiative for Asthma)
GOLD	Globalna inicijativa za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (engl. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)
ICS	inhalacijski kortikosteroidi
IgE	imunoglobulin E
KOPB	kronična opstruktivna plućna bolest
LABA	dugodjelujući β_2 - agonist (engl. long-acting β_2 -agonists)
LAMA	dugodjelujući muskarinski antagonist; dugodjelujući antikolinergik (engl. long - acting muscarinic antagonists)
LTRA	antagonisti leukotrijenskih receptora
MRP	postupak međusobnog priznavanja (engl. mutual recognition procedure)

OCS	oralni kortikosteroidi
PEF	vršni ekspiratorni protok; protok u početnom dijelu izdisaja
pMDI	odmjerno-dozni inhaler (engl. metered-dose pressurized inhaler)
SABA	kratkodjelujući β 2-agonist (engl. short-acting β 2-agonists)